N° d'Ordre 83

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

(DIPLOME D'ÉTAT)

Par **PAUL BLANC**

1re THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CHIMIQUE. PHARMACODYNAMIQUE ET TOXICOLOGIQUE DU NITRITE DE SODIUM.

2e THÈSE. — LA DIFFRACTION ÉLECTRONIQUE. — SES APPLICATIONS.

Soutenues le Juillet 1946, devant la Commission d'Examen.

MM. le Doyen DUPOUY, *Président.*

VANDEL.
MIGNONAC. } *Examinateurs.*
BRUSTIER.

TOULOUSE
IMPRIMERIE RÉGIONALE
59, RUE BAYARD, 59

1946

LE NITRITE DE SODIUM

N° D'ORDRE : 675

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

(DIPLOME D'ÉTAT)

Par **PAUL BLANC**

1re **THÈSE.** — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CHIMIQUE. PHARMACODYNAMIQUE ET TOXICOLOGIQUE DU NITRITE DE SODIUM.

2e **THÈSE.** — LA DIFFRACTION ÉLECTRONIQUE. — SES APPLICATIONS.

Soutenues le Juillet 1946, devant la Commission d'Examen.

MM. le Doyen DUPOUY, *Président.*

VANDEL.
MIGNONAC.
BRUSTIER. } *Examinateurs.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE RÉGIONALE
59, RUE BAYARD, 59

1946

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DES SCIENCES

PERSONNEL

Administration.

MM.	DUPOUY	Doyen.
	MIGNONAC	Assesseur.

Honorariat.

DELTHEIL	Recteur honoraire, doyen honoraire.
DOP	Doyen honoraire, professeur honoraire.
JACOB	Professeur honoraire.
BERTRAND	Professeur honoraire.
DRACH	Professeur honoraire.
BOUASSE	Professeur honoraire.
SOURISSEAU	Professeur honoraire.
CLARENS	Professeur honoraire.
CAMICHEL	Professeur honoraire, membre de l'Institut.
MENGAUD	Professeur honoraire.
BUHL	Professeur honoraire.
DUFFOUR	Professeur honoraire.

Professeurs.

ROY	Mécanique rationnelle et appliquée, correspondant de l'Institut.
DELTHEIL	Calcul différentiel et intégral.
VANDEL	Zoologie.
CATHALA	Chimie physique et électrochimie.
MIGNONAC	Chimie générale.
DESPAX	Zoologie appliquée et hydrobiologie.
ESCANDE	Mécanique des fluides.
JACQUES	Mathématiques générales.
DUPOUY	Physique.
PICHOT	Physique.
GAUSSEN	Botanique
CASTÉRAS	Géologie.
BEDOS	Chimie.
CHALAUD	Botanique agricole.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Professeurs sans chaire.

NOUVEL	Zoologie.
DUPIN	Electrotechnique.
TEISSIÉ-SOLIER	Electrotechnique.

Maîtres de conférences.

CAPDECOMME	Minéralogie.
GALLAIS	Chimie.
MORQUER	Botanique appliquée.
PONT	Agriculture.

Chargé de cours.

PALOQUE	Astronomie.

Chargé de conférences.

DURAND	Astronomie.

Secrétariat.

DUCROS	Secrétaire.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

avec toute mon affection.

A TOUS LES MIENS

Plan général

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : *CHIMIE*

CHAPITRE I[er]. — Nitrite et acide nitreux.

CHAPITRE II. — Le nitrite de sodium.

CHAPITRE III. — Caractères analytiques du nitrite de sodium.

CHAPITRE IV. — Le dosage du nitrite de sodium.

DEUXIEME PARTIE : *PHARMACODYNAMIE*

CHAPITRE V. — Action pharmacodynamique du nitrite de sodium, étude physiologique.

CHAPITRE VI. — Le nitrite de sodium et la cholinestérase.

TROISIEME PARTIE : *TOXICOLOGIE*

CHAPITRE VII. — La toxicité du nitrite de sodium.

CHAPITRE VIII. — La recherche toxicologique du nitrite de sodium.

CHAPITRE IX. — L'élimination du nitrite de sodium.

CHAPITRE X. — Mécanisme de l'intoxication par le nitrite de sodium.

QUATRIEME PARTIE : *BIOLOGIE*

CHAPITRE XI. — Etude clinique de l'intoxication par le nitrite de sodium.

CHAPITRE XII. — Etude anatomopathologique.

CHAPITRE XIII. — Thérapeutique.

CONCLUSIONS

PIÈCES JUSTIFICATIVES.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Lorfque nous nous livrons à l'étude d'une fcience nous fommes, par rapport à cette fcience dans un état très analogue à celui dans lequel font les enfants, et la marche que nous avons à fuivre eft préciſément celle que fuit la nature dans la formation de leurs idées.

LAVOISIER.

La toxicologie moderne ne se confine plus dans l'étude des empoisonnements volontaires; débordant le cadre étroit de la criminalogie, elle étend ses disciplines dans tous les domaines de l'activité humaine où la technique est venue introduire à une échelle toujours plus vaste, les substances chimiques toxiques. Ainsi la bromatologie, l'hygiène urbaine, la médecine du travail sont devenues les fertiles champs d'action de la toxicologie.

Ce renouveau de la science des poisons est en grande partie l'œuvre de laboratoires français, dont le professeur R. Fabre s'est fait le vigilant apôtre. Guidés par l'esprit de logique et de synthèse que la nouvelle conception de la toxicologie apporte dans les méthodes, nous avons, à l'image des travaux de l'école de R. Fabre, abordé notre étude bien plus avec le penser biologique qu'avec le strict déterminisme de la simple analyse chimique.

Ainsi le nitrite de sodium, substance que la technique a diffusé dans tous les domaines des arts industriels, nous a paru poser au sens de la toxicologie moderne un ensemble de problèmes d'actualité.

Après avoir rappelé l'histoire chimique de l'acide nitreux et des nitrites, nous avons souligné la raison et l'étendue de leurs applications industrielles, puis nous avons examiné dans un exposé critique, l'ensemble des méthodes de recherche et de dosage de ces corps dont l'utilisation est classique. Nous avons apporté une contribution personnelle à ces méthodes en décrivant quelques réactions nouvelles dont nous avons soigneusement étudié la spécificité.

L'ensemble des réactions biologiques déterminées par le nitrite de sodium était mal connu. Nous avons essayé de dégager certaines données nouvelles sur le mécanisme d'action des nitrites chez les animaux supérieurs; nous avons notamment étudié la vaso-dilatation périphérique et la spléno-contraction qu'ils déterminent. Nous avons défini l'antagonisme nitrite-adrénaline, puis nous avons mesuré les modifications humorales qui se manifestent au cours de l'intoxication aiguë. Ces recherches « in vivo » ont été complétées par les contrôles « in vitro » qu'elles suscitaient, notamment par la recherche et la mesure des effets du nitrite de sodium sur l'activité de la cholinestérase.

La détermination des doses toxiques et des doses léthales pour les animaux de laboratoire et pour l'homme, la diffusion humorale, la destruction et l'élimination du nitrite de sodium ont été ensuite examinées. Ces recherches nous ont permis de faire la part de la méthémoglobinisation dans le déterminisme de l'intoxication par le nitrite de sodium.

L'étude des signes cliniques observés chez l'homme nous a conduit à considérer les lésions anatomo-pathologiques qui en constituent l'empreinte; nous rapportons de nombreux examens histologiques et anatomo-pathologiques qui précisent les conditions profondes d'une intoxication jusqu'ici bien peu connue dans ses mécanismes intimes. Ces considérations nous ont conduit à discuter les principes de la thérapeutique actuellement adoptée contre l'intoxication par le nitrite de sodium chez l'homme.

Ainsi, sans perdre de vue les buts immédiats de la toxicologie traditionnelle, sans perdre de vue recherche, caractérisa-

tion et dosage des nitrites dans les viscères des intoxiqués, nous avons envisagé dans leur ampleur les vastes problèmes biologiques posés par le nitrite de sodium.

La toxicologie expérimentale du nitrite de sodium s'est révélée fertile en résultats; la multiplicité des observations biologiques nouvelles que nous avons pu relever nous a confirmé la fécondité des méthodes modernes de la toxicologie, où Biologie et Chimie viennent élaborer en fait une discipline vraiment nouvelle.

La réalisation de notre travail n'eût pas été possible sans le concours que notre maître, le professeur Brustier, n'a cessé de nous prodiguer; ses connaissances d'analyste, sa science de la spectrographie, son érudition chimique nous ont été des guides utiles que sa vaste expérience en matière d'expertise rendait encore plus précieux.

M. le professeur Caujolle a bien voulu s'intéresser à notre travail. Qu'il trouve ici l'expression de nos sentiments dévoués.

MM. les professeurs J. Fabre et C. Franck nous ont apporté l'appui de leurs conseils et leur technique; nous les assurons de notre profonde gratitude.

Nous remercions respectueusement les membres de notre jury d'examen : M. le Doyen Dupouy, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence; MM. les professeurs Vandel et Mignonac, qui, au côté de notre maître, le professeur Brustier, nous apportent un témoignage d'estime dont nous sommes légitimement fiers. Nous nous faisons un pieux devoir d'y associer la mémoire de notre regretté maître, le doyen Paul Sabatier, dont M. le professeur Mignonac, directeur de l'Institut de chimie, perpétue dignement la belle œuvre scientifique. C'est dans son laboratoire, où il nous avait accueilli comme assistant que nous avons compris la beauté de la recherche. Son enseignement et ses conseils n'ont cessé d'être pour nous un guide très précieux.

PREMIÈRE PARTIE

CHIMIE

Tout homme qui reçoit une éducation libérale, compte aujourd'hui la Chimie parmi les objets les plus indispensables de ses études.

FOURCROY.

CHAPITRE PREMIER

Nitrites et acides nitreux

On connaît cinq sortes de sels oxygénés de l'azote :

1. Les Hyponitrites : type NONa ou $N_2O_2Na_2$;
2. Les Hydronitrites ou nitroxylates : type NO_2Na_2;
3. Les Nitrites : type NO_2Na;
4. Les Nitrates : type NO_3Na;
5. Les Pernitrates ou peroxynitrates : type NO_4Ag.

Ces sels dérivent d'oxacides, qui, sauf l'acide nitrique, sont moins bien connus et n'ont souvent été isolés ou entrevus qu'en solution aqueuse.

Les nitrites sont les sels de l'acide nitreux, NO_2H, composé très instable ne pouvant être étudié qu'en solution diluée. Mais cette instabilité même, qui d'ailleurs ne se retrouve pas dans les nitrites dont la plupart sont bien cristallisés et de bonne conservation, confère à l'acide nitreux ses propriétés chimiques essentielles et permet d'expliquer, au moins en partie, l'action physiologique et la toxicité de ses composés.

Dans sa nomenclature chimique, Lavoisier [**572**] donne du nitrite une définition qui pourrait figurer dans un traité moderne de chimie : « Le Nitrite est le sel formé par combinaison de l'acide nitreux avec différentes bases. » Et il a soin de préciser : « L'acide nitreux est un esprit de nitre contenant moins d'oxygène que celui que nous avons appelé acide nitrique et qui forme les nitrates. » Jusqu'au XVIII[e] siècle, en

effet, on désignait par acide nitreux, le produit de la distillation du nitre en présence d'argile ou d'huile de vitriol. Très anciennement connu, et préparé par les alchimistes sous les noms d'eau forte, d'eau égyptienne, d'eau docismatique... selon des méthodes diverses que nous rapporte Boerhaave [**113**] il semblait constituer l'unique « esprit » des « nitres », nom générique de nos nitrates actuels.

C'est probablement Scheele [**873**] qui, en 1774, découvrit les premiers nitrites dans les produits de décomposition pyrogénée du salpêtre. Quelques années plus tard, Lavoisier (loc. cit.) écrivait : « Ce sel n'avait point de nom dans l'ancienne nomenclature. Il n'était pas connu avant les nouvelles découvertes. » Mais déjà, il signalait l'existence d'une douzaine de nitrites métalliques parmi lesquels le nitrite de sodium. Il différenciait d'ailleurs l'acide nitreux du gaz nitreux (NO) dont il avait observé l'affinité remarquable pour l'oxygène, et qu'il rangeait dans la catégorie des oxydes.

Fourcroy [**317**] connaît 35 genres de sels composés, et différencie nettement les nitrates des nitrites. Dans sa philosophie chimique on lit en effet :

« *Troisième genre.* — Nitrates : allumant les corps combustibles à diverses températures et se réduisant presque tous à leur base par action du feu.

« *Quatrième genre.* — Nitrites : décomposables par les acides faibles qui en séparent la vapeur rouge nitreuse ».

Bouillon-Lagrange [**120**] précise les conditions de préparation du nitrite de potasse par calcination modérée du nitrate. Frappé de la facilité avec laquelle le sel obtenu peut perdre du gaz nitreux, il pense que les « nitrites ne sont autre chose qu'une combinaison trisule, formée par l'union de l'acide nitrique avec deux bases dont l'une est toujours de l'oxyde d'azote (NO) ». Il souligne d'ailleurs la réaction alcaline du soluté de nitrite de potasse, qui « verdit le sirop de violettes ».

Peu après, le nitrite de plomb, découvert par Proust, puis Thomson, est étudié par Berzélius [**90**] et par Chevreul [**167**].

On ne peut qu'admirer la précision et la concordance de leurs analyses, qui les conduit à différencier plusieurs combinaisons du plomb avec l'acide nitreux dont Berzélius avait déjà signalé l'existence [**89**]. Cependant le terme « d'acide nitreux » est employé couramment pour désigner la « vapeur nitreuse » et c'est Gay-Lussac le premier [**353**] qui, en s'appuyant sur les travaux de Davy et de Dalton, parvient à déterminer la véritable nature de « l'esprit des nitrites », qu'il appelle acide pernitreux. Dans ce travail, qu'il dut d'ailleurs disputer en partie à Thomson [**945**], il fixe la composition de cinq composés oxygénés de l'azote :

	Azote	Oxygène
Oxyde d'Azote... (N_2O)	100	50
Gaz nitreux ..... (NO)	100	100
Acide pernitreux. (N_2O_3).....	100	150
Gaz acide nitreux. (N_2O_4).....	100	200
Acide nitrique ... (N_2O_5).....	100	250

Dulong [**263**] montre ensuite que le gaz acide nitreux n'est point un « gaz permanent », et il l'isole à l'état pur sous forme d'un liquide anhydre, incolore à —20°, qu'il appelle acide nitreux sec ou acide hypoazotique. Orfila [**738**] indique les propriétés physiologiques de cet acide qui « respiré pur irrite fortement la poitrine et détermine un sentiment pénible de constriction suivi très promptement de mort ». Il décrit le nitrite de sodium sous le nom d' « hypoazotite de soude », comme un sel cristallisant en beaux rhombes, très solubles dans l'eau. Pour lui, il dérive de l'acide hypoazoteux, comparable à l'acide pernitreux de Gay-Lussac, acide que Mitscherlich, puis Liebig avaient cru isoler par des procédés différents. Mais Péligot [**759**] démontre que les liquides verts obtenus par ces chimistes ne sont pas des composés définis et que le véritable acide des nitrites, qu'il appelle « acide azoteux » n'a jamais été obtenu à l'état pur. Il essaie d'ailleurs de le préparer, mais en vain, par distillation de cristaux anhydres de nitrite d'argent. Quelques mois plus tard [**758**], reprenant l'étude des divers nitrites de plomb signalés par Berzélius et Chevreul

(loc. cit.) et renfermant tous de l'acide hyponitrique, il arrive à penser que ce sont « des sels doubles formés par la combinaison des nitrites et des nitrates de plomb basiques ».

Le problème de l'isolement de l'acide nitreux resta encore longtemps discuté. De nombreux moyens furent proposés pour le préparer, en particulier la réduction de l'acide nitrique par l'anhydride arsénieux. Mais cette vieille méthode, que Glauber connaissait déjà en 1648, conduisait, selon Nylander [**731**] à la formation d'acide hypoazotique. Hasenbach [**413**] montra qu'il se formait en effet du peroxyde d'azote, mais que la distillation fractionnée du liquide obtenu permettait d'obtenir l'anhydride azoteux. Celui-ci fut même séparé, à l'état solide, par un procédé très simple indiqué par Birhans [**97**].

Par contre, l'acide azoteux n'a jamais pu être isolé. On ne le connaît qu'en solution aqueuse très instable, mais qui, cependant, selon Frémy [**327**], peut être conservée plusieurs jours.

C'est sous forme de sels que l'on rencontre l'acide azoteux : on en trouve dans l'atmosphère (Vorlander et Werner Godiès [**996**]) et dans les eaux météoriques. D'après Chabrier [**161**] l'eau de pluie contiendrait de 1mmg. 425 à 1 mmg. 710 par litre de N_2O_3. Il y aurait un balancement entre le taux des nitrites et des nitrates, les premiers étant prédominants en hiver et au printemps, les seconds au contraire étant plus abondants en été.

On rencontre encore les nitrites dans les terres végétales, surtout les plus fertiles; par suite de l'évaporation spontanée de l'humidité terrestre et sous l'influence des agents atmosphériques, ces nitrites se convertissent en nitrates. C'est surtout par voie biologique que s'effectuent ces transformations. Sans aborder ici le problème de la nitrification, nous rappellerons cependant que les nitrites représentent une étape importante du « cycle de l'azote » et jouent, de ce fait, un rôle considérable en agriculture. Leur genèse biochimique a été étudiée par de nombreux auteurs, en particulier Winogradsky [**1035**], Schloesing [**876**] et, plus récemment, par Pandalai [**749**]. Beaucoup de germes pathogènes peuvent les engendrer à partir

des nitrates. C'est une des raisons pour lesquelles on peut suspecter de pollution toute eau renfermant des nitrites. Il ne faut pas oublier cependant que la réduction des nitrates n'est pas l'apanage exclusif des germes nocifs : Prévot [**794**] indiquait, il y a quelques années, un anaérobie strict : l' « eubactérium nitrogenes », dénué de tout pouvoir pathogène et susceptible d'effectuer une semblable réduction. En outre, comme l'a fait remarquer Diénert [**232**], certaines roches contiennent une eau d'imprégnation qui peut être très riche en nitrites. Leur signification dans l'eau potable a été précisée par Schaer [**871**].

Les nitrites ont été enfin caractérisés dans les organismes végétaux et animaux. Ilosvay [**495**] les a mis en évidence dans la salive; Stieglitz et Palmer [**926**] ont même pu les doser dans le sang humain qui en contiendrait normalement de 5 à 16 γ par litre.

L'acide azoteux, dont la constitution électronique a été étudiée par Henstock [**428**] est généralement représenté par la formule NOOH. C'est celle d'un acide monobasique, donnant des sels avec la plupart des métaux. Elle correspond à la trivalence de l'azote, et pourrait dériver de l'acide orthoazoteux $N(OH)_3$. Celui-ci, dont l'existence à l'état libre est admise par Bruhl [**131**], permet d'expliquer la formation de nombreux nitrites trimétalliques décrits par Przibylla [**798**]. Les azotites usuels peuvent alors être considérés comme des « métaazotites », et les azotites basiques du type $(NO_2)_2M, MO$ seraient les sels de l'acide pyroazoteux :

$$2\,N\begin{cases}\diagup\,OH\\ -\,OH\\ \diagdown\,OH\end{cases} - H_2O \longrightarrow \begin{matrix} HO\diagdown \\ \\ HO\diagup \end{matrix}\!\!>\!N\!-\!O\!-\!N<\!\!\begin{matrix} \diagup OH. \\ \\ \diagdown OH. \end{matrix}$$

L'acide « métaazoteux » lui-même, peut être rattaché à deux radicaux : le nitrosyle NO et le nitryle NO_2, qui, sous le nom d'oxyde azotique et de peroxyde d'azote conservent, à l'état libre, leur individualité chimique.

Ceci permet de donner à la formule brute NO_2H deux représentations distinctes, faisant de l'acide azoteux soit un hy-

drate de nitrosyle NO-OH, soit un hydrure de nitryle NO_2-H. Ces deux formes sont particulièrement nettes en chimie organique : la première donne naissance aux composés nitrosés, la seconde correspond aux dérivés nitrés. Dans le premier cas, le radical nitrosyle vient se substituer à un atome d'hydrogène pour donner des corps parfois stables comme la nitroso-antipyrine, mais souvent susceptibles de s'isomériser ou de se détruire avec facilité. On peut ainsi expliquer la curieuse transformation des nitrites en cyanures, mentionnée par Kerp [**530**] :

$$H-CH_2COO\,Na + NO-OH \longrightarrow H_2O + NO-CH_2\,COONa$$

L'acétate de sodium donne un dérivé nitrosé instable qui se décompose immédiatement en acide cyanhydrique et bicarbonate de sodium :

$$NO-CH_2-COONa \longrightarrow HCN + CO_3NaH$$

Dans un grand nombre de réactions, l'acide azoteux manifeste des propriétés oxydantes s'accompagnant toujours d'un dégagement de bioxyde d'azote. Tout se passe encore comme s'il se dissociait suivant l'équation :

$$NO-OH \longrightarrow NO + OH$$

Cependant, l'ionisation des nitrites en solution aqueuse est essentiellement du type « acide », se traduisant par la relation :

$$NO_2H \longrightarrow NO_2^- + H^+$$

Mais l'ion NO_2^- n'est pas obligatoirement un ion nitryle

$$\left[\begin{matrix} O \\ O \end{matrix} \!\!\geqslant N\right]^-$$

on peut encore le considérer comme un « oxyde de nitrosyle » (O=NO) dont le caractère acide est dû à la faible électropositivité du pseudométal NO. Si bien que l'on conçoit l'existence d'un équilibre tautomérique :

$$\begin{matrix} O \\ O \end{matrix} \!\!\geqslant N - H \rightleftharpoons O=NO-H$$

fortement déplacé vers le second membre. L'ionisation est donc favorable à la trivalence de l'azote qui paraît être exceptionnelle dans les composés solides ou non ionisés. C'est ainsi que l'estérification de l'acide nitreux, étudiée par Baeyer et Villiger [**41**], donne, à côté des éthers-sels normaux, une proportion de dérivés nitrés d'autant plus importante que l'ionisation est moins avancée. Des mesures physiques permettent également de caractériser deux types distincts de nitrites métalliques. Pascal [**751**] a montré que les propriétés magnétiques des sels alcalins s'accordent bien avec la formule hydroxylique, tandis que le nitrite d'argent se rapproche plutôt d'un métal nitré. Werner [**1013**] a d'ailleurs réussi à préparer des complexes du cobalt dérivés des azotites et qui paraissent contenir les deux types d'anions isomères O_2N et $O=NO$, formant deux séries de sels diversement colorés.

Ce privilège qu'a l'acide nitreux de pouvoir correspondre aux deux valences principales de l'azote, explique une de ses propriétés fondamentales : son double caractère oxydant et réducteur.

Il permet de comprendre le rôle « inducteur » des nitrites, bien étudié par Dhar [**230**].

Ainsi s'éclaire la physionomie spéciale de ce corps instable qui, trait d'union entre l'azote nitrique et l'azote ammoniacal, est encore, par ses facultés de diazotation et de nitrosation, un précieux agent de synthèses organiques.

CHAPITRE II

Le Nitrite de Sodium

Le nitrite de sodium, largement utilisé dans la fabrication des matières colorantes, est aujourd'hui un produit industriel important.

§ 1er. — PRÉPARATION

On peut le préparer directement à partir des oxydes de l'azote. La méthode, indiquée par Divers [**239**] en 1899, consiste à faire agir les « vapeurs nitreuses » sur une lessive de soude pure ou carbonatée. Elle repose sur les équations de principe :

$$NO + NO_2 = N_2O_3$$

$$\underset{\text{solution}}{N_2O_3 + 2\ NaOH} = \underset{\text{solution}}{2\ NO_2Na + H_2O}$$

$$\underset{\text{solution}}{H_2O + CO_3Na_2 + N_2O_3} = \underset{\text{solution}}{2\ NO_2Na + CO_2} + H_2O$$

La mise au point à l'échelle industrielle fut couverte en 1907 par un brevet de la Badische Aniline und Soda Fabrik [**40**] et la Salpetersaüre Gesellschaft. En partant de gaz purs, préparés par oxydation de l'ammoniaque, Bureau [**140**] a ainsi obtenu du nitrite de sodium titrant 99,7 %.

En l'absence d'air, l'oxyde azotique pur réagit également sur la soude. La réaction :

$$2\ NaOH + 4\ NO = N_2O + 2\ NOONa + H_2O$$

a été étudiée par Barr [58]. Elle ne rend pas compte de la formation d'azote que l'on trouve toujours accompagnant son protoxyde. Son ordre est probablement supérieur à 2.

Le nitrite de sodium commercial est surtout obtenu à partir des nitrates du Chili ou du nitrate de chaux.

On le prépare en réduisant le nitrate par le plomb vers 500° :

$$NO_3Na + Pb = PbO + NO_2Na$$

L'opération se réalise dans une marmite de fonte, et un simple lessivage sépare la litharge du sel très soluble. La liqueur, légèrement acidulée par l'acide sulfurique qui précipite les dernières traces de plomb, puis filtrée, peut être amenée à cristallisation à 40° Bé, ou évaporée à sec. Le nitrite est ensuite fondu, puis coulé dans des lingotières. Le rendement s'élève ainsi à 90 %.

On remplace parfois le plomb par le fer, le coke (Nitrit Fabrik de Coepernik) ou l'oxyde de carbone en présence de chaux (de Becchi et Thibault). Enfin, un procédé plus moderne utilise le nitrate de chaux fourni surtout par les fabriques d'acide nitrique de synthèse, la réduction s'obtenant par le sulfure, le sulfite de sodium ou même le mélange des deux sels :

$$2\,(NO_3)_2Ca + Na_2S \longrightarrow (NO_2)_2Ca + 2\,NO_2Na + SO_4Ca$$

$$(NO_3)_2Ca + 2\,SO_3Na_2 \longrightarrow 2\,NO_2Na + SO_4Na_2 + SO_4Ca$$

$$3\,(NO_3)_2Ca + Na_2S + 2\,SO_3Na_2 \longrightarrow 6\,NO_2Na + 3\,SO_4Ca$$

Une réaction de même nature est fournie par le soufre en présence de soude :

$$3\,(NO_3)_2Ca + 2\,S + 6\,NaOH \longrightarrow 6\,NO_2Na + Ca(OH)_2 + 2\,SO_4Ca + 2\,H_2O$$

Après décantation la chaux s'élimine facilement.

A partir du sel commercial, vendu sous le nom de nitrite de soude, on peut chercher à préparer l'azotite de sodium pur. La cristallisation fractionnée dans l'eau permet de séparer le sulfate et l'azotate, qui sont les principales impuretés.

Mais la grande solubilité du nitrite affecte fortement les rendements, qui sont en moyenne de 60 %. En outre si on opère en vase ouvert, la carbonatation intervient, et ne permet pas de dépasser une teneur limite en nitrite de sodium. Pratiquement, la cristallisation fractionnée en solution aqueuse ne peut donner qu'un sel titrant 99,4 %. On peut le purifier encore en utilisant l'alcool dans lequel le carbonate de soude est moins soluble que le nitrite, mais comme on ne peut élever le titre alcoolique sans voir diminuer le rendement, on s'arrête à 80°, ce qui permet de séparer un nitrite à 99,7 %. C'est un semblable produit qui est livré sous le nom de nitrite de sodium pur pour analyses.

C'est celui que nous avons utilisé pour nos recherches. Nous avons vérifié soigneusement sa composition en dosant d'une part le sodium par la méthode de Blanchetière [**105**], et d'autre part l'azote nitreux par la méthode classique de Lunge [**622**] que nous décrirons plus loin.

Nous avons ainsi obtenu les résultats suivants :

	calculé pour NOONa	trouvé	
Na :	33,33 %	33,40 %	33,39 %.
N nitreux :	20,29 %	20,21 %	20,23 %.

Nous avons d'autre part constaté l'absence de chlorures, de sulfates, de nitrates, de métaux lourds et en particulier de fer. L'impureté principale est due aux carbonates et bicarbonates, et, peut-être, à un léger excès d'alcalinité.

D'ailleurs, pour avoir des solutions étalons de nitrite de sodium, nous avons utilisé la double décomposition entre le nitrite d'argent et le chlorure de sodium R.P. Les solutions obtenues étaient tout à fait comparables à celles réalisées directement à partir du sel précité.

Le nitrite de sodium officinal est loin d'avoir ce degré de pureté. Le Codex français, comme la Pharmacopée britannique, n'exigent qu'un titre de 95 %.

§ 2. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Les propriétés physiques du nitrite de sodium ont été étudiées par de nombreux auteurs. Il cristallise anhydre dans le système orthorhombique, les paramètres étant, d'après Fock [**313**] : 0,6399 : 1 : 0,9670. Pulvérulent, il a une teinte faiblement jaunâtre qui s'accentue lorsque le sel est humide. Ce phénomène serait dû à la présence de vésicules de solution sursaturée, plus colorées que le sel sec. Certaines impuretés du sel commercial lui communiquent une coloration encore plus intense. Bureau [**140**], qui a fait une belle étude générale des nitrites, a obtenu à l'état anhydre et pur du nitrite de sodium rigoureusement blanc. Il donne un grand nombre de constantes physiques qu'il compare avec les déterminations souvent divergentes des divers auteurs. Nous retiendrons les valeurs suivantes :

densité : $d_0 = 2{,}144$.
point de fusion : $T_f = 282°$.
chaleur de dissolution : $C_{20°} = -3° 57$.

La chaleur de neutralisation moléculaire, qui est de 11 cal. 1 pour Matignon et M^lle^ Marchall [**666**], de 10 cal. 55 pour Dodé [**245**] et de 10 cal. 75 pour Bureau, indique bien que l'acide nitreux n'est pas un acide faible, ce que Ray et Dhar [**814**] ont d'ailleurs confirmé par des mesures de conductivité.

Très soluble dans l'eau, le nitrite de sodium est assez hygroscopique, mais il est cependant moins altérable que le nitrite de potassium. D'après Oswald [**743**] :

1 partie se dissout dans 1,41 partie d'eau à 0° ;
1 partie se dissout dans 1 partie d'eau à 19° ;
1 partie se dissout dans 0,68 partie d'eau à 92°.

La solution saturée bout à 128° et contient 68,7 % de sel. La solubilité dans l'alcool absolu est relativement faible (1 partie dans 320 parties à 20°); elle est plus élevée dans l'alcool

méthylique (1 partie dans 22). L'ammoniac liquide est, d'après Franklin et Kraus [**324**] un très bon dissolvant.

Jeffery [**506**] a étudié l'électrolyse de la solution aqueuse, ce que Centnerszwer et Szper [**159**] ont fait pour le sel fondu.

Spectre d'absorption

Le spectre d'absorption U.V. du nitrite de sodium a été étudié par divers auteurs, et en particulier par Eisenbrand [**277**], qui, comme nous le verrons plus loin, l'a utilisé à des fins analytiques.

Il est caractérisé par une bande large située entre 3000 et 3800 U.A. avec un maximum pour 3660 U.A.

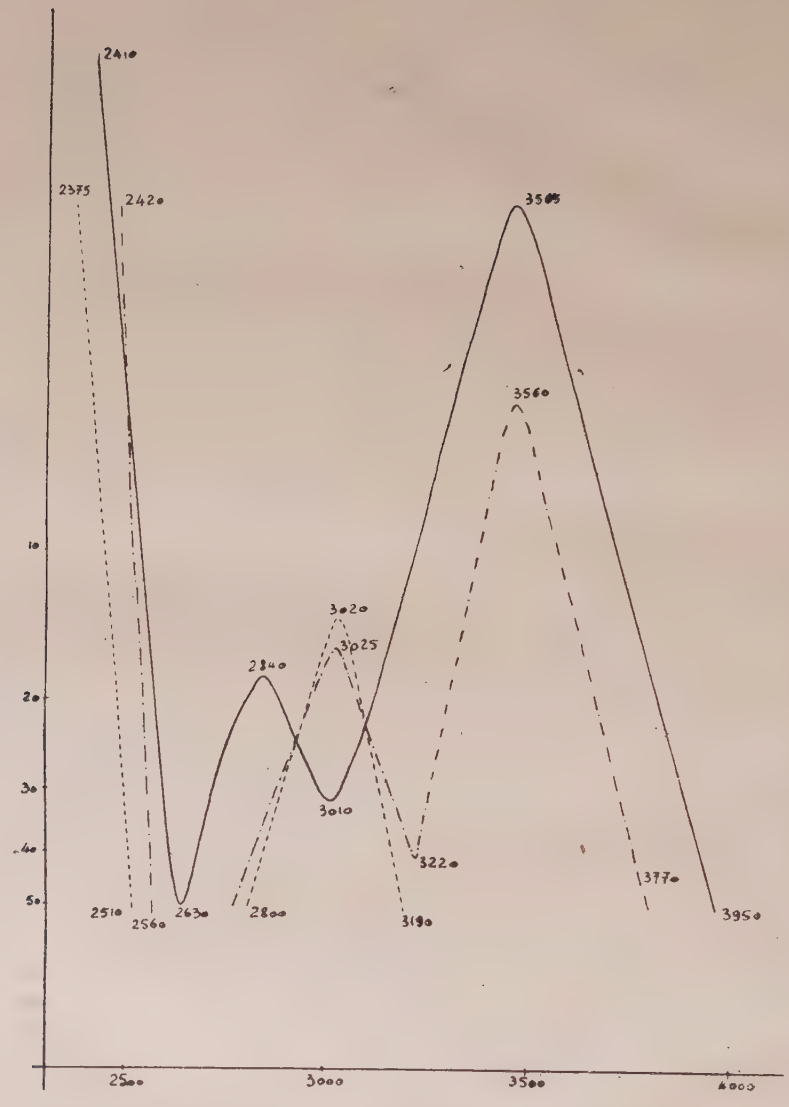
Nous avons nous-même réalisé le spectrogramme de diverses solutions aqueuses de nitrite de sodium N/2, N/5, N/10, préparées avec un sel très pur (R.P. pour analyse) et de l'eau bi-distillée.

La source lumineuse employée a été l'étincelle condensée du fer dont les nombreuses raies permettent de faire des mesures précises de longueur d'onde et la lampe à Hydrogène de Chalonge et Lambrey, qui, donnant un spectre continu, permet de déceler les bandes les plus fines.

Nous avons pu ainsi constater que, pour une concentration décinormale, l'absorption sélective apparaît déjà sous 2 mm. d'épaisseur. Elle correspond à une bande dont la position diffère assez peu de celle indiquée par les précédents auteurs.

Sous une épaisseur plus grande, ou pour de plus fortes concentrations, on voit en outre apparaître une deuxième bande plus fine et moins intense dont le maximum se situe vers 2840 U.A.

La présence d'un nitrate dans la solution d'un nitrite donnant un spectre assez semblable à celui que nous décrivons, on pourrait supposer que cette deuxième bande est due à une impureté. Nous pensons cependant qu'elle fait bien partie du spectre propre du nitrite, car nous l'avons retrouvée d'une façon constante dans tous les échantillons de nitrite pur examinés.



Courbes représentant en fonction de la longueur d'onde et de l'épaisseur logarithmique les spectres d'absorption d'une solution décinormale :

I. ——— de nitrite de sodium.

II. - - - - - - - de nitrate de sodium.

III. —·—·—·— du mélange équimoléculaire de ces deux sels.

D'autre part, l'ion nitrique étant moins absorbant que l'ion nitreux, il faudrait des quantités appréciables de nitrate pour modifier sensiblement le spectre du nitrite. Nous avons d'ailleurs constaté, en étudiant le spectrogramme de diverses solutions aqueuses contenant des quantités variables de nitrate et de nitrite de sodium purs, que la méthode spectrographique est particulièrement sensible pour la recherche du nitrite dans le nitrate, mais est assez grossière dans le cas inverse.

Le spectre du Nitrite de sodium pur en solution aqueuse est donc constitué par deux bandes dont les caractéristiques sont les suivantes :

Première bande : de 2630 à 3010 U.A. Sommet : 2840 U.A.
Deuxième bande : de 3010 à 3950 U.A. Sommet : 3565 U.A.

Pour des raisons matérielles, il ne nous a pas été permis de réaliser une représentation quantitative de nos clichés selon la méthode de Hilger avec un secteur tournant. Nous nous sommes donc limités au tracé de la courbe qualitative selon la méthode de Ramsay avec le complément proposé par V. Brustier.

La figure ci-contre représente en fonction de la longueur d'onde et de l'épaisseur logarithmique les divers spectrogrammes obtenus avec la solution décinormale de nitrite de sodium (I).

Les tracés en pointillé correspondent aux spectres — obtenus dans les mêmes conditions — d'une solution décinormale de nitrate de sodium pur (II) et d'un mélange équimoléculaire de nitrite et de nitrate de sodium (III).

Enfin, le spectre Ramann d'une solution saturée de nitrite de sodium a été déterminé par Langseth et Walles [**568**]. En excitant par la raie 4358 U.A. du mercure, ils ont obtenu trois bandes caractéristiques de l'ion nitreux.

§ 3. — PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Les propriétés chimiques du nitrite de sodium sont celles de l'acide nitreux qu'il donne d'ailleurs aisément par acidification de sa solution aqueuse.

Assez stable en milieu neutre ou alcalin, le nitrite de sodium s'oxyde à l'air libre, en milieu acide. La réaction, étudiée par Oswald [**743**] est catalysée par le sulfate manganeux. Elle est d'autant plus rapide et importante que le milieu est plus acide, mais elle n'est point quantitative, car une partie de l'azote s'élimine sous forme d'oxyde (NO ou NO_2). Le permanganate de potassium en présence d'acide sulfurique permet au contraire une transformation intégrale en nitrate pouvant servir pratiquement au dosage du nitrite de sodium.

L'hypochlorite de soude, le brome et les bromates, l'iode lui-même sont susceptibles de provoquer la même transformation.

Manchot et Oberhauser [**652**] ont montré que la réaction :

$$NO_2Na + H_2O + Br_2 \longrightarrow NO_3Na + 2\,HBr.$$

pouvait être quantitative en présence d'un bicarbonate alcalin. Une étude plus complète a été faite par Francis [**318**].

Banerji et Dhar [**46**] ont indiqué pour l'iode une réaction analogue, qui serait semi-moléculaire à la lumière et bimoléculaire à l'obscurité.

Le pouvoir oxydant de l'acide nitreux se manifeste dans l'action de l'acide iodhydrique sur les solutions de nitrite de sodium. La mise en liberté d'iode qui en résulte peut servir à caractériser ce sel et dans certaines conditions permet d'en effectuer le dosage (voir chapitre IV).

Le nitrite de sodium peut encore être réduit par l'hydrogène naissant. Avec l'amalgame de sodium, Frémy [**328**] a montré qu'on obtenait de l'ammoniaque, de l'hydroxylamine, en même temps que l'azote ou ses oxydes inférieurs. La transformation en ammoniaque peut d'ailleurs devenir à peu près quantitative, si bien que Devarda [**326**], en 1892, l'appliquait au dosage des nitrates et des nitrites.

Dans certains cas, le nitrite de sodium peut être réduit jusqu'au stade d'azote.

Beaucoup de substances, contenant le groupe NH_2 provoquent aisément une telle réduction : ainsi, le chlorure d'ammonium et l'urée sont couramment utilisés pour la destruction des produits nitreux.

En 1859, Hart [**411**] employait l'urée pour la détermination de l'acide nitreux contenu dans l'acide sulfurique, et en 1880, Piccini [**773**] préconisait ce même réactif, en milieu acide, pour séparer les nitrites des nitrates. La réaction :

$$CO(NH_2)_2 + 2\,NO_2H \longrightarrow CO_2 + 2\,N_2 + 3\,H_2O,$$

étudiée par Claus [**173**] est cependant assez lente en milieu dilué.

Le chlorure d'ammonium, proposé par Curtius [**192**], agit suivant l'équation :

$$NO_2\,Na + NH_4\,Cl \longrightarrow N_2 + Na\,Cl + 2H_2O$$

Il se fait comme produit intermédiaire du nitrite d'ammonium instable qui se décompose en azote et eau :

$$NO_2\,NH_4 = N_2 + 2H_2O$$

La chaleur est parfois nécessaire pour amorcer la réaction, qui devient très vive si la solution d'azotite est concentrée.

Vanino et Schinner [**971**] signalent une réaction analogue avec le formol. En milieu acide, et en présence d'un excès d'aldéhyde formique, on obtient un dégagement gazeux important que traduit la relation :

$$4\,NO_2\,H + 3\,HCHO \longrightarrow 5\,H_2\,O + 3\,CO_2 + 2\,N_2$$

La réduction peut enfin, dans des conditions très particulières, aboutir à la formation d'hydroxylamine. L'acide nitreux, qui, comme l'a montré Mazé [**673**], se rencontre dans le jus des végétaux supérieurs et en particulier dans le jus de maïs, est, d'après Lemoine, Monguillon et Desveaux [**587**], réduit immédiatement en hydroxylamine par le jus de lilas. L'acide ascorbique semble jouer un rôle important dans cette transformation.

Le nitrite de sodium peut s'unir à d'autres nitrites pour donner des associations moléculaires dont la stabilité va de celle d'un composé double à celle d'un complexe parfait. Ce pouvoir d'addition se manifeste d'ailleurs pour des molécules

de nature différente. Ainsi Traube [951] a pu fixer l'anhydride sulfurique sur le nitrite de sodium et identifier un composé répondant à la formule : $NO_2 — (SO_3)_3 Na$

§4. — USAGES

Le nitrite de sodium est aujourd'hui un produit industriel important.

L'industrie chimique l'utilise largement comme agent de diazotation dans la fabrication des matières colorantes.

L'industrie automobile s'en sert également pour préparer des produits antigel pour radiateurs.

En agriculture, le nitrite de sodium est un engrais azoté de premier choix.

Enfin le nitrite de sodium joue un rôle dans l'industrie alimentaire car on le trouve à peu près régulièrement dans les salaisons. Depuis très longtemps, en effet, on utilise, pour la conservation des viandes, des saumures à base de salpêtre et de sel marin. Or, sous l'action de bacilles dénitrifiants, ou même par le simple jeu réducteur des matières organiques, les nitrates sont partiellement transformés en nitrites. Ceux-ci d'ailleurs, comme nous l'avons déjà fait remarquer, constituent un terme de passage, et sont ultérieurement réduits en sels ammoniacaux. Si bien que dans une saumure, contenant initialement moins de 5 % de salpêtre, on trouve au bout d'un certain temps, des proportions de nitrite et de sels ammoniacaux qui varient selon ce qu'on convient d'appeler le degré de « mûrissement » de la saumure. Celui-ci est surtout fonction de la qualité et de l'activité des bacilles dénitrifiants qui ont été ensemencés par les poussières atmosphériques ou qui préexistaient dans les viandes et les instruments servant à les manipuler. Les plantes aromatiques, ajoutées à la saumure pour augmenter le fumet et la finesse des produits fabriqués, sont également le plus souvent souillées par des éléments microbiens, fort répandus, dont certains — du groupe du *Bacillus Subtilis*, notamment — transforment les nitrates en nitrites

en présence de traces de sucre, comme c'est le cas pour la plupart des saumures. Si l'on ajoute la réduction chimique, directement possible, en présence d'un grand excès de matières organiques, on conçoit que, très rapidement, les nitrates s'éliminent du milieu, au point de disparaître — ou à peu près — en une quinzaine de jours. D'ailleurs, les nitrites donnant aux conserves de viande un aspect rosé appétissant, les salaisonniers se sont demandés s'il n'y avait pas avantage à employer des saumures nitritées.

Dans certains pays étrangers, contrairement à la réglementation en usage en France, l'introduction directe des nitrites dans la saumure est permise. En particulier, la législation allemande — s'inspirant en cela de la législation américaine — tolère deux sortes de saumures, contenant des proportions de 0 gr. 5 et 0 gr. 6 de nitrite pour 100 grammes de sel avec ou sans salpêtre.

Les vapeurs nitreuses sont parfois utilisées pour la maturation et le blanchissement des farines. D'après les recherches de Kohn-Abrest [**546**] les farines ainsi traitées pourraient renfermer par kilog : 8 mmg. d'acide nitreux, dont 3 mmg. seulement peuvent être retrouvés dans le pain (uniquement dans la mie).

Enfin le nitrite de sodium est un médicament, inscrit à un grand nombre de pharmacopées et classé par notre Codex, dans les produits « à séparer ». C'est un vaso-dilatateur, prescrit (comme la trinitrine et le nitrite d'amyle) dans les crises d'angine de poitrine. Il est encore utilisé comme antiasthmatique sous forme de potions à la dose de 0 gr. 03 à 0 gr. 12 plusieurs fois par jour.

CHAPITRE III

Caractères analytiques du Nitrite de sodium

Le nitrite de sodium étant ionisé en solution aqueuse, peut donner lieu à des réactions de double décomposition. C'est ainsi qu'avec le nitrate d'argent il donne un précipité blanc de nitrite d'argent $NO_2 Ag$, soluble dans l'acide nitrique 2 N, et dans l'ammoniaque. Toutefois, le coefficient de solubilité du nitrite d'argent étant assez élevé surtout à chaud (s = 0,3 à 15° C.), la précipitation doit être réalisée à froid et en solution relativement concentrée.

Mais le nitrite de sodium est également dissocié en solution aqueuse, ce que traduit la réaction alcaline de sa liqueur. La petite quantité d'acide nitreux qui prend naissance pour satisfaire à l'équilibre de dissociation, bien que relativement stable en solution diluée, se détruit cependant lentement suivant un processus que l'on peut assimiler à une oxydo-réduction et schématiser comme suit :

$$2\ NO\ OH \text{ ou } \begin{matrix} N{=}O \\ \diagdown\!\diagup O \\ N{=}O \end{matrix},\ H_2O{-}O \longrightarrow 2\ NO + H_2O$$

$$NO\ OH + O \longrightarrow NO_3\ H$$

$$3\ NOOH \longrightarrow 2\ NO + NO_3H + H_2O$$

L'oxyde azotique, qui prend ainsi naissance, se transforme, au contact de l'air, en peroxyde d'azote; l'acide nitrique est saturé par la soude, si bien que la solution jaunit progressivement et s'enrichit en nitrate.

Aussi doit-on conserver le nitrite de sodium à l'abri de l'humidité et de la lumière qui catalyse la décomposition de l'acide nitreux.

Cette instabilité de l'acide nitreux peut être mise à profit pour caractériser les nitrites. Bien qu'étant de force « moyenne » ainsi que l'indiquent les mesures de chaleur de neutralisation et de conductibilité électrique (encore divergentes) auxquelles il a donné lieu, l'acide nitreux est déplacé de ses sels par la plupart des acides, même plus faibles que lui. Ainsi, MATIGNON et GIRE [**665**] le considèrent comme nettement plus fort que la seconde acidité phosphorique, et cependant l'acide acétique, qui est vingt fois plus faible, le libère d'un nitrite avec facilité. MARIE et MARQUIS [**657**] ont même montré, contrairement aux indications de MEUNIER [**688**] que même l'acide carbonique, dont la constante d'ionisation est près de deux mille fois plus petite, peut décomposer un nitrite en solution.

Si la quantité de nitrite ainsi traité par un acide est suffisante, l'acide nitreux mis en liberté se décompose en donnant de l'oxyde azotique, c'est-à-dire au contact de l'air des « vapeurs rutilantes », faciles à identifier. Les nitrates dans les mêmes conditions ne sont décomposés que par un acide fort, et ne donnent lieu au dégagement de peroxyde d'azote qu'en présence d'un réducteur comme le cuivre, ou sous l'action de la chaleur qui les transforme partiellement en nitrites.

D'ailleurs, l'acide nitreux, par sa grande instabilité, son pouvoir de donner des complexes, et son aptitude à réagir sur une foule de substances organiques, peut donner lieu à une multitude de réactions, dont la sensibilité parfois énorme, permet de les déceler, même en infime quantité.

Le problème de la recherche du nitrite de sodium (et des nitrites en général) se ramène donc pratiquement à la caractérisation de l'acide nitreux. Il serait vain de prétendre énumérer ici toutes les méthodes qui ont été proposées à cet effet. Ayant eu l'occasion d'en essayer un grand nombre, nous allons cependant donner un tableau d'ensemble de celles qui ont attiré particulièrement notre attention. La plupart sont

basées sur la formation de produits colorés ou de véritables matières colorantes, que donne l'acide nitreux avec des corps organiques ayant une fonction amine ou phénol. Nous les distinguerons des réactions habituelles de la chimie minérale.

§ 1er. — CARACTÉRISATION DE L'ACIDE NITREUX PAR LES RÉACTIFS INORGANIQUES

Une des propriétés fondamentales de l'acide nitreux est de pouvoir agir, suivant les réactifs mis en sa présence, comme oxydant ou comme réducteur. Son caractère oxydant a donné lieu à des procédés de diagnose, tandis que son pouvoir réducteur n'est pratiquement utilisé que pour des déterminations quantitatives.

I. Réactions dues au caractère oxydant de l'acide nitreux.

La plupart des réactifs réducteurs sont oxydés par les nitrites en solution acide. Les plus employés sont l'hydrogène naissant, l'acide sulfhydrique, l'acide iodhydrique et les sels ferreux.

a) Hydrogène naissant.

L'hydrogène naissant en milieu acide ($Zn + SO_4H_2$) comme en milieu alcalin (Zn ou Al + KOH, amalgame de sodium...) réduit les nitrites et les nitrates en ammoniac qui se dégage à chaud en présence de soude et colore en brun le réactif de Nessler. La réaction qui permet de déceler 10 γ d'ion azoté (NO_2^- ou NO_3^-) n'est donc pas spécifique, mais elle peut être quantitative et servir au dosage des sels correspondants.

b) Hydrogène sulfuré.

L'hydrogène sulfuré est détruit par les nitrites avec dépôt de soufre. Le précipité apparaît immédiatement lorsqu'on fait passer un courant de ce gaz dans la solution d'un nitrite

préalablement additionné d'acide chlorhydrique, mais peut même se produire à la longue, en l'absence de tout acide étranger.

c) Acide iodhydrique.

Il suffit d'ajouter quelques gouttes d'une solution d'iodure de potassium et d'acide sulfurique à une solution contenant un nitrite pour observer aussitôt la teinte jaune de l'iode libre, qui bleuit intensément l'empois d'amidon et se dissout en rouge violacé dans le chloroforme et le sulfure de carbone.

L'acide azoteux oxyde en effet l'acide iodhydrique, en donnant lui-même de l'oxyde azotique :

$$2\ NO_2H + 2\ IH \longrightarrow I_2 + 2\ NO + 2\ H_2O$$

Mais des réactions secondaires, faisant intervenir l'oxygène atmosphérique et aboutissant à un nouveau dégagement d'iode (voir page 108), viennent se superposer et font de cette méthode, très anciennement connue, une des plus sensibles qui aient été proposées pour la caractérisation des nitrites.

En 1852 Price [**796**] reconnaît dans l'iodure de potassium exempt d'iodate, et additionné d'acide chlorhydrique et de quelques gouttes d'empois d'amidon, un réactif des nitrites d'une extraordinaire sensibilité.

Schönbein [**882**] indique que la coloration bleue de l'empois d'amidon, très nette et immédiate avec un taux de nitrite de l'ordre du milligramme (10^{-3}), apparaît encore en quelques minutes pour des teneurs cent fois plus faibles (10^{-5}). La sensibilité est encore plus grande d'après Böttger [**118**] qui apprécie le dix-millième de milligramme (10^{-7}) en substituant l'iodure de cadmium à l'iodure de potassium. Kubel et Tiemann [**562**], de leur côté, ont préconisé l'iodure de zinc, qui, en présence de chlorure de zinc et d'amidon, constitue le réactif de Tromsdorff, dont Letts et Rea [**592**] ont donné une bonne formule de préparation. Ce procédé est utilisé par le bureau sanitaire du Reich [**818**] pour la recherche des nitrites dans la viande.

Mais un grand nombre d'oxydants sont susceptibles, en milieu acide, de libérer l'iode des iodures, si bien que cette méthode si simple et si sensible n'est pas applicable en présence d'ozone, d'eau oxygénée, de chlore, de brome, de sels ferriques...

Toutefois, il est possible, dans ce dernier cas, d'effectuer encore une recherche correcte, en utilisant le procédé indiqué par ARTMANN [**27**], qui opère en présence de phosphate disodique.

Les nitrates eux-mêmes, suivant KAEMMERER [**519**] peuvent être gênants, car au contact d'acide sulfurique ils subissent dans certaines conditions (en présence de matières organiques par exemple) une réduction partielle à l'état d'acide nitreux. Pour éviter cette cause d'erreur, d'ailleurs discutée par GRATAMA [**371**], il préfère utiliser l'acide acétique, qui, parmi les sels dont l'anion est susceptible de libérer l'iode des iodures, ne décompose que les nitrites. La sensibilité, comme l'a montré FRÉSÉNIUS [**333**] est alors diminuée, mais on peut l'accroître considérablement en effectuant la recherche après distillation, l'acide nitreux en solution diluée n'étant pas détruit dans ces conditions [**335**].

On peut également utiliser la méthode à la touche, de WILSON [**1030**] : sur une feuille de papier buvard amidonné, on dépose une goutte d'acide acétique 2 N. Au milieu de la tache on laisse tomber successivement une goutte de solution à essayer, puis une goutte d'une solution décinormale d'iodure de potassium. La formation d'un anneau bleu permet ainsi de déceler la présence d'un nitrite jusqu'à la concentration de 10^{-7}.

d) SELS FERREUX.

Une solution de ferrocyanure de potassium, diluée au point d'être presque incolore, jaunit instantanément au contact d'un nitrite additionné d'acide acétique. Il se forme du ferricyanure de potassium et du bioxyde d'azote suivant l'équation :

$$Fe(CN)_6K_4 + NO_2Na + 2\,CH_3COOH \longrightarrow Fe(CN)_6K_3 + CH_3COONa + CH_3COOK + NO + H_2O$$

Cette réaction due à Schaeffer [**867**] et étudiée par Deventer [**227**], Deventer et Jugens [**229**], Davy [**208**], Chatard [**162**], équivaut à une oxydation de l'ion ferreux. Elle est applicable selon Jolles [**511**] à la recherche des nitrites dans l'urine.

A l'état libre (dans une solution de sulfate ferreux par exemple), l'ion ferreux fixe l'oxyde azotique pour donner un complexe brun, qui (vide infra), peut servir à caractériser les nitrites. Celui-ci ne se forme pas si l'ion ferreux est lui-même engagé dans un complexe (v.g. $Fe(CN)_6K_4$) ou si l'on opère en présence d'un sulfocyanure alcalin. Dans ce dernier cas, l'ion ferrique est immédiatement décelé par la coloration rouge sang qu'il donne avec l'ion sulfocyanique. Cette méthode a été proposée par Falciola [**297**] pour la recherche des nitrites. A condition de se mettre à l'abri des oxydants éventuels du ferrosum (oxygène, peroxydes, persels...) ce qui exige des réactifs très purs et préparés avec de l'eau distillée et bouillie, on caractérise ainsi facilement — même en présence de nitrates ou de chlorates — un dixième de milligramme d'acide nitreux. A des dilutions plus fortes (10^{-5}) la coloration tire sur le jaune et n'est plus instantanée.

Quartaroli [**802**] emploie une réaction comparable, mais il opère en présence d'acide nitrique dont le pouvoir oxydant est fortement exalté par l'acide nitreux. Son réactif est une solution de sulfocyanure de potassium à 6 %, à laquelle on ajoute une solution nitrique et incolore de sulfate ferreux. Il donne avec des traces de nitrites une coloration rouge très intense, mais non spécifique, car elle apparaît également avec un grand nombre d'oxydants : eau oxygénée, permanganates, chromates, etc...

Chatard [**162**] fait bouillir la solution à examiner, préalablement traitée par le ferrocyanure de potassium et l'acide acétique. Après refroidissement, l'addition de sulfure d'ammonium fait apparaître une coloration bleue, caractéristique de l'ion nitreux.

II. Réactions dues au caractère réducteur de l'acide nitreux.

Le pouvoir réducteur de l'acide nitreux n'est guère utilisé pour la diagnose de ses sels. Le permanganate de potassium en milieu acide est décoloré par les nitrites qui sont sans action en milieu alcalin (Kolthoff). La réaction, qui n'est pas spécifique, mais peut être quantitative, a donné naissance à de nombreuses méthodes de dosage des nitrites.

L'acide nitreux réduit également les sels mercuriques, les sels cériques et le chlorure d'or.

De nombreux peroxydes peuvent enfin l'oxyder, en particulier ceux de plomb, de manganèse et d'osmium.

III. Réactions colorées dues à la formation d'un complexe.

L'acide nitreux peut donner avec certains anions ($S_2O_3^=$, SCN^-), des produits colorés mais en général fragiles et mal définis. C'est surtout avec les cations (Fe^{++}, Cu^+, Co^{++}, Ni^{++}) que l'ion NO_2^- se coordonne très facilement, pour former des complexes stables, pouvant parfois être obtenus à l'état cristallisé.

a) Thiosulfates.

L'hyposulfite de soude donne avec les nitrites en milieu sulfurique ou acétique, un complexe jaune que Falciola [**296**] utilisa d'abord pour la recherche de l'ion $S_2O_3^=$ et appliqua ensuite à la diagnose de l'acide nitreux. La réaction n'est pas très sensible, mais n'exigeant que des réactifs usuels, elle peut servir avec avantage à caractériser un nitrite jusqu'au taux minimum de 4 mmg. par litre.

b) Sulfocyanures.

Le sulfocyanure de potassium ne donne rien dans une solution de nitrate neutre ou acidulée par un acide faible. Mais en ajoutant un acide fort, on obtient une coloration rouge

foncé intense disparaissant par l'alcool ou par l'ébullition, ce qui permet de la différencier de la coloration rouge sang du sulfocyanure ferrique (Barral [59]).

c) Composés cuivreux (Cu^+).

L'ion cuivreux est oxydé par l'acide azoteux, ce que traduit le bleuissement au contact d'un nitrite d'une solution chlorhydrique de chlorure cuivreux. Mais, comme dans le cas du fer, il se forme un complexe dont la coloration peut être utilisée à la recherche des nitrites.

Un procédé très simple a été indiqué par Sabatier [860]. Sur une soucoupe blanche on met une pincée de sous-oxyde de cuivre (Cu_2O) qu'on humecte d'une goutte d'acide sulfurique pur. En ajoutant une ou deux gouttes de la solution de nitrite à essayer, on observe une belle coloration violette, mais assez fugace, si la concentration du nitrite est inférieure à N/30. La réaction n'est donc pas très sensible; elle est de plus perturbée par la présence des nitrates.

d) Sels ferreux (Fe^{++}).

Nous avons vu que l'ion ferreux est oxydé par l'oxyde azoteux qui le fait passer à l'état d'ion ferrique, avec dégagement d'oxyde azotique NO :

$$NO_2^- + 2\,H^+ + Fe^{++} \longrightarrow NO + H_2O + Fe^{+++}$$

L'oxyde azotique réagit à froid sur l'excès d'ion ferreux pour former des cations complexes fortement colorés en brun, du type $(Fe\,NO)^{++}$.

En 1835, Desbassyns de Richemond recommandait l'emploi d'un réactif préparé en faisant dissoudre 5 grammes de sulfate ferreux pulvérisé dans 100 grammes d'acide sulfurique exempt de composés nitrés. La recherche d'un nitrite s'effectue en plaçant 4 à 5 cc. de ce réactif au fond d'un tube à essai et en

faisant glisser le long de la paroi une goutte de la solution à essayer. A la surface de séparation on voit apparaître une coloration qui varie du rose au brun foncé, suivant la teneur en nitrites, et qui envahit toute la masse par agitation.

Ainsi réalisée, la réaction n'est pas spécifique, car les nitrates sont également réduits à l'état d'oxyde azotique, en milieu sulfurique concentré. C'est pourquoi, il est préférable de remplacer le réactif de Desbassyns de Richemond par une solution saturée de sulfate ferreux dans l'acide sulfurique N/5.
On peut aussi utiliser avec avantage l'acide acétique dilué. Dans une cupule blanche, on place un petit cristal de sulfate ferreux qu'on humecte de quelques gouttes d'acide acétique 2N. On dépose alors à côté une goutte de solution de nitrite, qui va s'écouler lentement et formera une tache brune à la surface de contact. On peut ainsi déceler quelques γ d'ions azotés. Mais la réaction est plus ou moins fortement gênée par la présence des iodures, bromures, cyanures simples et complexes, qu'il vaut mieux éliminer au préalable par une solution saturée de sulfate d'argent. On réduirait éventuellement les chlorates par l'acide sulfureux.

e) Sels cobalteux (Co^{++}).

Sous l'action de l'acide nitreux, les sels cobalteux sont oxydés et donnent des complexes de l'ion cobaltique qui n'est stable que dans ces conditions. C'est ainsi qu'en milieu acétique le chlorure de cobalt donne, avec un grand excès de nitrite de potassium, un précipité jaune cristallin de cobaltinitrite de potassium : $(CO\ (NO_2)_6\ )\ K_3$.

Cette réaction que Fischer [**308**] proposa il y a plus d'un siècle pour séparer le nickel du cobalt, et qui a été appliquée depuis à la recherche et au dosage du potassium, ne peut être pratiquement utilisée pour la recherche des nitrites.

On peut faire appel à la formation d'un autre complexe coloré, indiqué par Braun en 1864 [**124**]. En ajoutant à un azotite en solution diluée quelques centimètres cubes d'une so-

lution de cyanure de potassium et quelques gouttes d'une solution neutre de chlorure de cobalt, on obtient, par addition modérée d'acide acétique, une belle coloration rouge-orangée de nitrocyanocobaltite de potassium.

§ 2. — CARACTÉRISATION DE L'ACIDE NITREUX PAR LES RÉACTIFS ORGANIQUES

Par la réaction fondamentale de la diazotation et la formation de dérivés nitrosés, les nitrites sont susceptibles de fournir avec une foule de substances organiques des produits colorés.

Les amines, les phénols, les matières colorantes et quelques alcaloïdes peuvent encore constituer des réactifs très sensibles et généralement spécifiques de l'acide nitreux et de ses dérivés.

I. Caractérisation de l'acide nitreux par des réactions de diazotation.

Un grand nombre de réactions basées sur une diazotation et une copulation simultanées ou successives ont été proposées à cause de leur extrême sensibilité.

Rappelons brièvement le principe de ces opérations :

La solution acidifiée d'un nitrite est traitée par le mélange d'une amine aromatique et d'un corps possédant un groupement phénolique ou aminé, ce dernier pouvant être fourni éventuellement par l'amine diazotable.

Dans la « diazotation », découverte par Griess en 1866, l'acide nitreux mis en liberté par un acide minéral (quelquefois par l'acide acétique) donne, avec l'amine diazotable, un dérivé « diazoïque », donnant des sels bien cristallisés, auxquels on attribue depuis Blomstrand la constitution de *sels de diazonium* :

$$Ar - \underset{\displaystyle X}{\overset{|}{N}} \equiv N$$

Le sel de diazonium, généralement incolore, peut fixer une molécule d'amine ou de phénol, pour engendrer par une réac-

tion appelée « copulation » par CARO et WITT en 1875 un composé instable qui se transforme instantanément en matières colorantes.

La genèse de ces colorants peut être schématisée comme suit :

ACIDIFICATION $NO_2Na + HCl \longrightarrow NO_2H + NaCl$

DIAZOTATION $Ar\text{–}NH_2, HCl + NO_2H \longrightarrow Ar\text{-}N(Cl) \equiv N + 2H_2O$

sel de diazonium.

COPULATION

1) *avec une amine* :

$Ar\text{-}N(Cl) \equiv N + H_2N\text{-}C_6H_5 \longrightarrow HCl +$

$Ar\text{–}N{=}N\text{–}HN\text{-}C_6H_5$ composé

$\downarrow$

instable qui par transposition moléculaire $\longrightarrow$ $Ar\text{–}N{=}N\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2$ *colorant aminoazoïque*

2) *avec un phénol* :

$Ar\text{–}N(Cl) \equiv N + HO\text{-}C_6H_5 \longrightarrow HCl +$

$Ar\text{–}N{=}N\text{–}O\text{-}C_6H_5$ composé

$\downarrow$

instable qui par transposition moléculaire $\longrightarrow$ $Ar\text{–}N{=}N\text{-}C_6H_4\text{-}OH$ *colorant oxyazoïque.*

a) COPULATION AVEC LES AMINES AROMATIQUES.

Une des méthodes les plus sensibles que l'on connaisse pour rechercher les nitrites a été indiquée par GRIESS [**382**]. La solution à essayer, acidulée par l'acide sulfurique, est additionnée d'une solution *d'acide sulfanilique*. Il y a formation d'un azoïque qu'on copule, au bout de quelques minutes, avec *l'α-naphtylamine* ajoutée en solution sulfurique, décolorée par le noir animal. L'apparition d'une teinte rose ou rouge per-

met de conclure à la présence d'un nitrite. La réaction est très sensible, mais par contre extrêmement lente lorsque l'on atteint les grandes dilutions. On peut, il est vrai, l'accélérer par la chaleur, mais il faut encore quinze à vingt minutes pour rendre ainsi positive une réaction qui exige une ou deux heures à froid. Comme on peut déceler par ce procédé quelques centièmes de γ d'acide nitreux, il est difficile d'affirmer que celui-ci n'a pas eu le temps d'être apporté de l'extérieur.

Percy Smith [**912**] et Neumann [**723**] ont montré qu'on accélérait notablement la réaction en substituant l'acide chlorhydrique à l'acide sulfurique dans la préparation des réactifs.

Plus tard, Ilosvay de Ilosva [**493**], après avoir essayé de nombreux solvants de l'acide sulfanilique et de l'α-naphtylamine, opta pour l'acide acétique qui donne les résultats les plus rapides, aussi bien à froid qu'à chaud. L'acide oxalique, à ce point de vue, est comparable à l'acide chlorhydrique. Voici la composition des réactifs :

Solution A	Acide sulfanilique	1 gr.
	Acide acétique	30 gr.
	Eau distillée q. s. p.	300 cc.
Solution B	α – Naphtylamine.....	0 gr. 50.
	Acide acétique	30 gr.
	Eau distillée q. s. p.	300 cc.

On fait bouillir la naphtylamine solide dans 50 cc. d'eau. Puis on sépare la solution incolore du résidu bleu violet. On dissout l'acide acétique dans le reste de l'eau, et on mélange les deux solutions.

Ces réactifs sont incolores et de bonne conservation. S'ils venaient à se colorer à la longue, il suffirait de les agiter avec un peu de poudre de zinc et de filtrer. Le traitement au noir animal est à déconseiller.

On peut également, comme le préconise Lunge [**627**], préparer un réactif unique, en faisant dissoudre la solution

aqueuse et chaude de naphtylamine α, directement dans la solution A.

Ce réactif, beaucoup moins stable que les précédents, rougit à la lumière et ne peut pas être régénéré par le zinc. Cependant, à condition de le maintenir à l'obscurité et en flacons toujours pleins et bien bouchés, il peut être conservé plusieurs mois.

Mode opératoire :

A 50 cc. d'une solution *très étendue* d'ions nitreux, on ajoute successivement 1 cc. de chacun des réactifs A et B, préparés selon la formule d'Ilosvay, ou simplement 1 cc. du réactif de Lunge. Il se développe une coloration rose, permettant de déceler nettement 1 γ de NO_2^- par litre, après cinq minutes de contact.

Cette réaction, couramment utilisée en hydrologie, a été bien étudiée par Pesez [**763**], qui a su préciser les conditions de son emploi. Bien que spécifique de l'ion nitreux, elle est en effet plus ou moins influencée par les oxydants, en particulier par l'ozone et les hypochlorites, qui donnent des colorations assez voisines du rose. En outre, à cause de sa grande sensibilité, elle exige une verrerie absolument nette et demande à être contrôlée par un essai à blanc sur de l'eau distillée pure, exempte de nitrates et de matières organiques. On ne doit d'ailleurs retenir que les colorations franchement roses, apparaissant en moins de cinq minutes. Il est à noter que l'α-naphtylamine peut être remplacée par la diméthyl-α-naphtylamine, qui donnerait, selon Germuth [**357**], une coloration aussi intense, mais beaucoup plus stable.

Müller [**715**] emploie la *diméthylaminobenzaldéhyde* pour la recherche des nitrites dans l'urine. Ce réactif, qui sert également à caractériser la bilirubine, donne, dans des conditions expérimentales, précisées par l'auteur, une belle coloration verte avec des traces d'acide nitreux.

L'acide *métadiaminobenzoïque* est encore un réactif très sensible de l'acide nitreux, avec lequel il donne une coloration

jaune intense, nettement perceptible, selon Griess [**380**], à la dilution de $1/5.\ 10^{-6}$.

Il peut être avantageusement remplacé par la *métaphénylène diamine*, corps de préparation plus facile, et deux fois plus sensible que le précédent. Il donne avec les nitrites, en milieu sulfurique, une coloration jaune brun. Celle-ci, que Griess [**381**] attribuait à la formation de triaminoazobenzène, est en réalité le résultat d'une double diazotation :

$$NO_2H + C_6H_4\begin{matrix}\diagup\ NH_2\ (1)\\ \diagdown\ NH_2\ (3)\end{matrix} + HCl \longrightarrow NH_2 - C_6H_4 - \underset{\displaystyle Cl}{N \equiv N} + 2\ H_2O$$

$$NH_2 - C_6H_4 - \underset{\displaystyle Cl}{N \equiv N} + NO_2H + HCl \longrightarrow Cl-N=N-C_6H_4-N=N-Cl + 2H_2O$$

Celle-ci aboutit à la formation de deux sels de diazonium qui se copulent avec l'amine primitive, pour donner un mélange de deux aminoazoïques constituant le brun Bismarck (vésuvine).

$$NH_2 - C_6H_4 - \underset{\displaystyle Cl}{N \equiv N} + C_6H_4\,(NH_2)_2 \longrightarrow H\,Cl + H_2N-C_6H_4-N=N-C_6H_3\,(NH_2)_2.$$

$$Cl-N=N-C_6H_4 - \underset{\displaystyle Cl}{N \equiv N} + 2\ C_6H_4\,(NH_2)_2 \longrightarrow 2\ HCl + \begin{matrix}NH_2 \diagdown & & \diagup\ NH_2\\ & C_6H_3-N=N-C_6H_4-N=N-C_6H_3 & \\ NH_2 \diagup & & \diagdown\ NH_2\end{matrix}$$

Seule la métaphénylènediamine donne ainsi naissance à une matière colorante, et par suite ses isomères ortho et para sont sans action. On l'emploie comme réactif en solution sulfurique diluée au 1/200 et préparée au moment de l'emploi.

Un réactif de meilleure conservation a été proposé par Meldola [**677**] : c'est la *paraphénylèneamineazodiméthylaniline*. Ce composé, dont les solutions (sous forme de sel K)

sont très stables, donne, avec les nitrites, une coloration bleue, plus facile à percevoir que la teinte jaune obtenue avec le réactif de Griess. Il est cependant moins sensible : 1/64.000 d'après Meldola.

Plus sensible, mais moins spécifique, est le *sulfate de diphénylamine* dont l'emploi a été conseillé par Merz et Weith [**687**] dès 1872. Il donne, avec les nitrites, une belle coloration bleue, qui devient plus intense sous l'action de la chaleur.

Cette même coloration apparaît aussi avec les nitrates, mais elle se forme plus lentement, si bien que Raikow [**806**] parvient à caractériser un nitrite en présence d'un nitrate, en mettant en évidence par des dilutions convenables, cette différence de vitesse d'apparition de la teinte bleue.

Plusieurs procédés ont été indiqués pour la diagnose de l'acide nitreux par la diphénylamine.

Voici d'après Withers et Ray [**1036**] le mode opératoire qui donne les meilleurs résultats :

On dissout 0 gr. 70 de diphénylamine dans un mélange de 60 cc. d'acide sulfurique et 28,8 cc. d'eau. A la solution refroidie en ajoute encore 11,3 cc. d'acide chlorhydrique (d = 1,19), on agite, et on conserve en flacons jaunes.

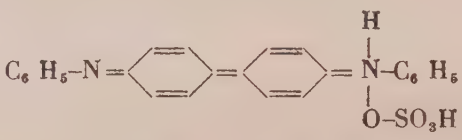
Pour la recherche, quelques gouttes de ce réactif sont ajoutées à 1 cc. de la solution à analyser, sur laquelle on laisse couler 2 cc. d'acide sulfurique concentré. On chauffe au bain-marie à 40° et on voit se développer la teinte bleue caractéristique, après un temps variable suivant la dilution. La sensibilité est de : 1/25 10^{-6} gr., et en prolongeant le chauffage pendant une heure, elle peut atteindre 1/32 10^{-6}.

La même coloration est obtenue avec l'acide nitrique et un grand nombre d'oxydants : acide sélénique, acide chromique, acide chlorique, perchlorure de fer... ce qui a fait penser à Barannikow [**48**] que la réaction n'était due qu'à la présence d'oxygène. On devrait alors préférer, d'après Marqueyrol et Muraour [**659**] la *diphénylbenzidine*. Le premier effet d'un oxydant, en effet, est de transformer la diphénylamine en

diphénylbenzidine incolore. Cette transformation s'effectue, comme l'ont montré Kehrmann et Micewicz [**528**], par l'intermédiaire de la tétraphénylhydrazine :

Ce composé, surchargé de radicaux phényl électronégatifs, est instable. En présence d'acide sulfurique concentré il subit une transformation moléculaire aboutissant à son isomère benzidinique :

Ce produit s'oxyderait à son tour en donnant un sel quinoïde possédant une coloration bleue intense :



Il en résulte que si dans la recherche d'un oxydant par la diphénylamine celui-ci n'est qu'à l'état de traces, l'oxydation peut s'arrêter au stade benzidine et la coloration bleue n'apparaît pas. Avec la diphénylbenzidine, au contraire, la plus infime parcelle d'oxydant doit donner le dérivé quinonique et rendre par suite la recherche positive. Le réactif à la diphénylbenzidine est donc beaucoup plus sensible. Letts et Réa [**593**] le préparent en solution sulfurique à 0,02 %. Cette solution ne se conserve que quelques jours, car elle bleuit graduellement à l'air.

La *benzidine* elle-même, que Tsao et Ko [**964**] emploient en solution acétique, donne, avec les nitrites, une coloration violette, permettant selon les auteurs d'apprécier le 1/10 de γ (*).

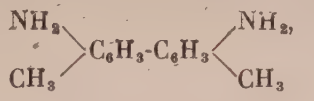
Ce réactif qui, comme l'indique Vagi [**969**], n'est pas sensible aux chlorates dans ces conditions, est avantageusement

(*) Il faut, bien entendu, éliminer éventuellement les sulfates par une solution de chlorure de baryum.

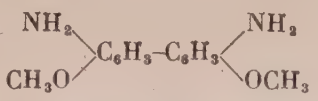
utilisé dans la méthode « à la goutte » de Ronshina [**851**]. On dépose une goutte de la solution à analyser sur un papier imprégné d'une solution d'acétate de benzidine. On voit alors se développer une teinte qui peut aller du rose pâle au rouge foncé suivant la concentration en nitrite, concentration qui ne doit pas d'ailleurs être inférieure à 0,8 0/00. La réaction est spécifique et n'est gênée que par les chromates dont il est bon de se débarrasser au préalable par addition d'une solution saturée de chlorure de baryum.

On peut remplacer la benzidine par certains de ses dérivés

comme la *tolidine*



et la *dianisidine*



qui donnent des colorations orangées. Une étude comparative a été faite par Primot [**797**] qui donne la préférence à la dianisidine pour sa grande sensibilité. Elle permet, en effet, de retrouver moins d'un centième de milligramme de nitrite dans un litre d'eau. Le maximum de coloration est atteint en trente minutes.

Casolari [**155**] a essayé les *ortho* et *paratoluylène-diamine*, et la *métatoluidine* qu'il emploie en solution à 3 % dans l'acide acétique au 1/20. En présence de nitrites, il se développe une coloration jaune orangé qui, dans le cas de la métatoluidine, vire au rouge, par addition d'acide chlorhydrique. La réaction est sensible, et peut être utilisée en hydrologie, mais elle est fort lente et n'apparaît souvent qu'après plusieurs heures.

L'ortho-toluidine, en solution faiblement alcoolique (30°), et en milieu acétique, donne également avec les nitrites une coloration jaune orangé.

Hahn [**391**] avec la *2-4-diamino-6-hydroxypyrimidine* décèle jusqu'à 10 γ/cc. d'ion nitreux. Le réactif est presque aussi sensible que la diphénylamine que l'auteur conseille de conserver en tubes capillaires spéciaux.

Signalons enfin que la *diéthyldiphénylurée* symétrique a été utilisée par Desvergnes [**225**] pour la recherche des nitrites et des nitrates. Il se développe en milieu sulfurique une coloration rouge, sensible au 1/250.000, mais dépourvue de spécificité. La réaction est en effet positive, avec de nombreux agents oxydants : chlorates, bromates, chromates, etc...

Il est encore à noter que la simple diazotation de l'*aniline* aboutit à la formation de phénol, dont l'odeur caractéristique permet de déceler l'acide nitreux. Chatard [**162**] effectue la recherche sur le résidu sec de la solution nitreuse, auquel il ajoute une goutte d'une solution très concentrée de sulfate d'aniline.

b) Copulation avec les composés phénoliques.

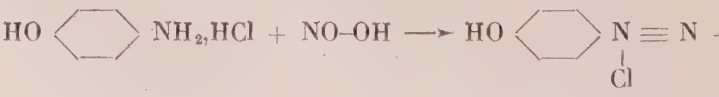
Le *phénol* peut être utilisé comme agent de copulation. Si l'on ajoute à la solution à examiner une goutte d'une solution saturée d'acide sulfanilique et une goutte d'une solution aqueuse de phénol, puis de l'ammoniaque jusqu'à neutralisation, on obtient, en présence d'un nitrite, une coloration jaune plus ou moins orangée suivant le taux de ce sel. La sensibilité de la réaction est d'après Frankland [**322**] de $4.\ 10^{-7}$.

Stone [**931**] indique une réaction analogue, dans laquelle l'agent diazotable est l'aniline. Son réactif est constitué par :

Aniline pure.....	1 cc.
Phénol crist.....	1 gr.
Acide chlorhydrique off.	15 cc.
Eau distillée	150 cc.

Il suffit d'ajouter 1/2 cc. de ce réactif à la solution neutre (ou neutralisée) d'un nitrite pour voir apparaître une coloration jaune, caractéristique, perceptible jusqu'à la concentration de 10 γ par cc.

Thévenon [**944**] avec le *chlorhydrate de paraminophénol*, obtient directement un sel de diazonium grenat, qu'il recommande pour la recherche de l'acide nitreux :



Quelques centimètres cubes de la solution renfermant un nitrite sont additionnés de 6 à 8 gouttes d'acide acétique au tiers, puis de 2 à 3 cc. d'une solution à 0,5 % de chlorhydrate de paraminophénol, fraîchement préparée. Il se développe une teinte rouge grenat, persistant pendant plusieurs heures. La réaction est spécifique et permet en particulier de déceler un nitrite en présence d'un nitrate, ou des différents sels contenus normalement dans une eau destinée à l'alimentation. Aussi l'utilise-t-on en hydrologie, parallèlement à la réaction de Griess. De sensibilité comparable, on ne doit la considérer comme positive que si la coloration rouge apparaît nettement au bout d'un maximum de cinq minutes.

Les *naphtols* peuvent être employés à la place des phénols. C'est ainsi que dès 1897 Riegler [**828**], puis Vaubel [**985**] proposèrent d'effectuer la recherche des nitrites à l'aide du β-naphtionate de sodium.

Celui-ci, en présence d'acide chlorhydrique, puis de quelques gouttes d'ammoniaque, donne, avec une solution contenant un nitrite, une belle coloration rose, pouvant devenir rouge vif, par agitation.

Dans un autre procédé, indiqué encore par Riegler [**831**], l'acide azoteux est diazoté avec la *naphtylamine* en milieu sulfurique et le sulfate de diazonium obtenu est alors copulé avec le β-naphtol. Les deux opérations peuvent d'ailleurs s'effectuer simultanément, en employant le réactif suivant :

1–4 naphtylamine–sulfonate de sodium....	2 grs.
β–naphtol	1 gr.
Eau distillée q. s. p.	100 cc.

(filtrer et conserver à l'abri de la lumière).

10 cc. de la solution à essayer sont traités par X gouttes de ce réactif et deux gouttes d'acide sulfurique. On recouvre avec précaution de 20 gouttes d'ammoniaque ou de soude 2 N. On observe à la surface de séparation des deux liquides un anneau rouge, qui gagne toute la masse par agitation. Comme le réactif lui-même présente en solution diluée une fluorescence vio-

lette, il est nécessaire d'observer la couleur par transparence. La sensibilité atteint 10^{-6}.

Eegriwe [**272**] utilise également le naphtol-β, en solution à 0,04 %, mais il emploie comme agent diazotable la benzidine sous forme de chlorhydrate en solution à 1 %. La réaction est spécifique et permet la recherche des nitrites en présence de nitrates.

Comme agent de copulation, on peut encore utiliser l'acide *1-8-aminonaphtol-4-6-disulfonique* (NH_2-$C_{10}H_4$-$(SO_3H)_2OH$), qui, employé sous forme de sel alcalin (sel K), constitue le réactif d'Erdmann [**283**]. La diazotation préalable est obtenue par une solution chlorhydrique de sulfanilate de sodium à 2 %. On obtient ainsi, soit immédiatement, soit après quelques minutes, si la solution de nitrite est très diluée, une belle coloration rouge. (Rouge Bordeaux.)

Cette réaction a été étudiée par de nombreux auteurs, et en particulier par Mennicke [**684**], par Fernan [**304**] et par Grunhut [**383**]. Elle est gênée par les agents oxydants ($Fe\,Cl_3$, nitrates.....), mais sa sensibilité est grande ($0{,}3\ 10^{-6}$) surtout à la lumière du jour. En solution très diluée on observe, d'après Romijn [**848**], une fluorescence bleue-violette.

Vagi [**969**] propose enfin le *1-8-3-6-dioxynaphtalène-disulfonate de soude* et le *1-8-3-6-amidonaphtol-disulfonate de soude*, qui en solution acétique, donnent une belle coloration jaune avec des traces d'acide nitreux.

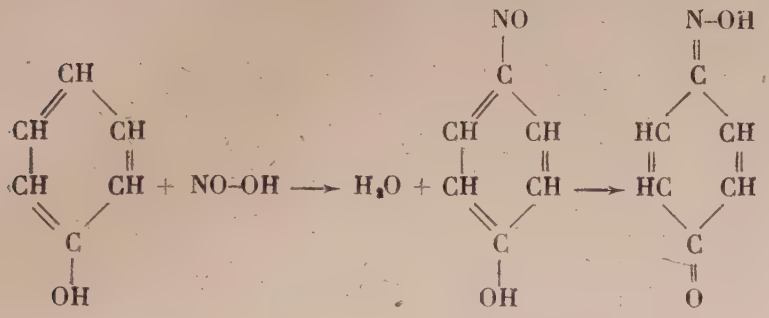
II. Caractérisation de l'acide nitreux par des réactions de nitrosation.

L'ion nitreux réagit sur les composés à fonction phénol en donnant des dérivés nitrosés ou isonitrosés quinoniques, plus ou moins bien définis, parfois désignés sous le nom de dichroïnes.

Dans les mêmes conditions, l'ion nitrique donne des nitrophénols.

Ainsi, l'acide nitreux réagit sur le phénol en donnant un

dérivé nitrosé qui, par une transposition moléculaire se transforme en une monoquinone oxime généralement colorée.



On admet en effet que c'est la structure quinonique qui apporte la coloration. Celle-ci peut être variable (jaune, rouge, brun)... et sera donnée par toutes les substances organiques possédant un oxhydrile phénolique, dont le dérivé nitrosé pourra s'isomériser. La réaction est favorisée par la chaleur. N'étant pas due à un phénomène d'oxydation, elle offre un caractère de spécificité.

On augmente souvent sa sensibilité en ajoutant de l'ammoniaque.

C'est Plugge [**781**] le premier, qui signale la réaction colorée que donne le phénol avec l'acide nitreux. En chauffant une solution de phénol avec une trace de nitrite de sodium légèrement acidulé, on obtient une coloration rouge encore sensible à la dilution de 2/100.000.

D'après Gibbs [**361**] cette coloration est due à la condensation secondaire du paranitrosophénol qui serait le produit primaire de la réaction. Un phénol parasubstitué, en effet, ne donne une réaction analogue que plus difficilement et à température plus élevée. Gibbs reconnut en outre le rôle adjuvant des sels mercuriques et l'influence de l'acidité. La réaction gagne en rapidité et en sensibilité lorsqu'elle est réalisée à *p*H voisin de 4,5, en utilisant le réactif de Millon. Denigès [**221**] emploie un mélange à volumes égaux d'acide sulfurique phé-

niqué et d'acétate mercurique. Quelques gouttes du liquide à essayer sont introduites dans 1 ou 2 cc. de ce réactif, préalablement porté à l'ébullition. Si la solution renfermait au moins 0 gr. 50 d'acide nitreux libre ou salifié par litre, la coloration rose apparaît aussitôt. Une solution plus étendue doit être ajoutée en quantité plus importante (de 1 à 10 cc. au lieu de quelques gouttes), et il faut avoir soin de rétablir l'ébullition.

Wagner [**998**] emploie encore le phénol en solution sulfurique, mais, après quelques minutes de contact avec la solution nitreuse, il ajoute de l'ammoniaque. Ce réactif fait apparaître une coloration bleue-verte, permettant de rechercher les nitrites à côté des iodures ou des iodates.

Le réactif de Grandval et Lajoux (*) peut être utilisé dans des conditions analogues. A 1 cc. de ce réactif on ajoute quelques gouttes du liquide à essayer. On agite, et on étend à 8 ou 10 cc. par addition d'ammoniaque au 1/10. En présence d'acide nitreux ou d'acide nitrique, il se produit une coloration jaune de nitrophénate d'ammoniaque. La réaction n'est pas spécifique, puisqu'elle est commune aux nitrites et aux nitrates.

La *Résorcine*, en milieu sulfurique, donne avec les nitrites une belle coloration violette, due à la formation de résofurine. Eichler [**274**] fait une solution à 0,5 % de résorcine dans l'acide sulfurique concentré. On peut ainsi déceler, à chaud, jusqu'à 15 γ de nitrite.

Ekkert [**278**] préfère une solution chlorhydrique qui peut permettre une différenciation des nitrites et des nitrates. Les premiers, en effet, donnent une coloration franche et immédiate, tandis qu'avec les seconds ce n'est que lentement et sous l'action de la chaleur que l'on voit se développer une teinte qui, passant par le jaune, peut atteindre le rouge foncé.

Rodillon [**844**] accorde la même spécificité à un réactif qu'il prépare en dissolvant 4 gr. de résorcine bien blanche dans 50 gr. d'acide sulfurique concentré. Dans un tube à

(*) Ce réactif se prépare en faisant dissoudre 12 grammes d'acide phénique neige dans 144 grammes d'acide sulfurique pur.

essai, on verse l'eau à examiner jusqu'aux 2/3 environ du tube, et l'on ajoute doucement, en faisant glisser le long des parois pour éviter tout mélange, 3 à 4 cc. du réactif ci-dessus. Dans le cas de la présence de nitrites, on observe, en quelques instants, la formation d'un anneau rose au niveau de la zone de séparation.

Ce mode opératoire a été critiqué par Leffmann [**580**] qui reproche au réactif de Rodillon sa concentration trop grande le faisant prendre en masse en quelques heures. Il donne en outre avec l'eau une réaction très vive, qu'il serait avantageux d'éviter.

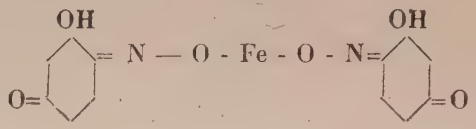
Heller [**425**], tenant compte des observations de Leffmann, propose de faire dissoudre 0 gr. 4 de résorcine dans 5 cc. d'acide sulfurique (au lieu de 5 gr.). Ce réactif se solidifie néanmoins après huit heures, mais il peut redevenir utilisable par addition de quelques gouttes d'eau. En ne l'ajoutant qu'extrêmement lentement à la solution à essayer, et dans la proportion d'environ 1/5 en volume; on distingue nettement, si la réaction est positive, la formation d'un anneau rouge, qui devient progressivement violet et enfin bleu.

Ware [**1004**] utilise la résorcine en solution aqueuse à 5 % qu'il mélange au moment de l'emploi à une solution normale d'acide sulfurique. Ajoutant alors de l'ammoniaque, il obtient une série de colorations allant du rouge au bleu-violacé, suivant la concentration en nitrite. Il observe en outre une fluorescence à peu près constante.

Le réactif ferro-résorcinique.

La solution aqueuse de résorcine peut, comme l'a remarqué Novelli [**730**], donner, en présence de chlorure ferrique et d'un nitrite, une coloration verte. Cette réaction est assez délicate. Elle doit être faite avec une solution de perchlorure de fer à 26 % et en l'absence de tout acide minéral. Elle serait, en outre, entravée par la présence de certains sels métalliques, en particulier, par les sels de vanadium. Novelli pense que le

chlorure ferrique doit provoquer une condensation de la nitrosorésorcine, pour donner le composé coloré :



Bien que cette formule nous paraisse très discutable, nous pensons que la condensation est réalisée par le fer divalent, et que par suite il y aurait avantage à utiliser un sel ferreux. Cela nous a conduit à mettre au point un procédé de recherche de l'acide nitreux, qui, d'un emploi très général, est à la fois simple et sensible et offre en outre l'avantage de n'exiger que des produits usuels.

Un atome de fer divalent étant nécessaire pour unir deux molécules de résorcine ($C_6H_6O_2 = 110$), nous avons adopté un réactif ferro-résorcinique ayant la composition suivante :

Résorcine blanche.....	10 grs.
Sulfate de fer cristallisé (7 H_2O)....	15 grs.
Acide sulfurique N	200 cm3.

On peut remplacer le sulfate ferreux par 20 grammes de sel de Mohr (sulfate double de fer et d'ammonium).

On fait dissoudre le sel ferreux dans la liqueur normale sulfurique, puis on ajoute la résorcine. On filtre dans un flacon en verre jaune bouchant à l'émeri.

Ce réactif, maintenu à l'abri de la lumière, reste parfaitement clair et incolore pendant un mois environ. On facilite sa conservation en l'additionnant de 5 % d'alcool à 95°.

La recherche d'un nitrite s'effectue de la façon suivante : A 10 cc. de la liqueur à essayer, on ajoute 1 cc. de réactif. Après agitation on voit apparaître la coloration caractéristique de l'ion nitreux; celle-ci est franchement verte pour des concentrations supérieures à 100 γ /cc.

La sensibilité de notre réactif est donc de l'ordre de 10^{-5}. On peut l'accroître dans de larges proportions, en ajoutant à

l'essai initial 1 cc. d'une solution d'acétate de soude à 10 % ou d'acétate de calcium normal. Ce dernier se prépare en saturant par du carbonate de chaux une solution normale d'acide acétique. Il apparaît ainsi une teinte jaune orangé, permettant de déceler aisément 1/10 de γ de N_2O_3 par cc., ce qui approche de la sensibilité du réactif de Griess.

Il est à noter que la solution d'acétate ne doit être ajoutée que quelques instants après le réactif ferro-résorcinique. Son action, en effet, ne semble pas se borner à une augmentation de *p*H du milieu, c'est-à-dire à un rôle purement tampon, qui serait indépendant de l'ordre d'introduction des réactifs. Or, lorsqu'on ajoute à 10 cc. de la solution à essayer, 1 cc. de la solution d'acétate, puis 1 cc. de réactif ferro-résorcinique, on n'observe de coloration immédiate que pour de fortes concentrations en nitrites, l'ion acétique jouant, dans ce cas-là, un rôle inhibiteur très net.

Nous avions d'ailleurs remarqué que l'acide acétique, qui, comme l'a montré Ilosvay [**493**] augmente la sensibilité du réactif de Griess, donne au contraire avec la résorcine de mauvais résultats. C'est pourquoi nous avons choisi l'acide sulfurique pour la préparation de notre réactif.

Nous avons étudié d'autre part l'action des divers anions pouvant coexister en solution avec l'ion nitreux. Les nitrates d'abord, n'apportent aucune perturbation, même à forte concentration. Par contre les chromates, chlorates, bromates, iodates, provoquent une coloration plus ou moins intense suivant leur proportion. On observe le plus souvent une coloration brune qui apparaît lentement avec les chlorates, plus rapidement avec les bromates, et qui tire sur le rouge avec les iodates. Mais en aucun cas, on ne perçoit la teinte verte que nous croyons être spécifique de l'ion nitreux. Les oxydants, et en particulier l'eau oxygénée, produisent une coloration rose que prend d'ailleurs spontanément mais lentement le réactif abandonné sans précautions à l'oxygène atmosphérique.

En outre, la sensibilité du réactif est beaucoup plus grande pour l'acide nitreux que pour les autres acides susceptibles de

donner naissance à une réaction colorée. Pratiquement à une concentration inférieure à 100 mmg. par litre, ces derniers sont dépourvus de toute action perturbatrice. La méthode semble convenir particulièrement en hydrologie.

D'autres polyphénols peuvent être utilisés pour la recherche des nitrites. D'après Malinovsky [**650**] la sensibilité des réactions colorées augmenterait même avec le nombre des groupements phénoliques. Le *pyrocatéchol* donne une coloration brune, le *pyrogallol* et le *phloroglucinol* une coloration jaune. Castiglioni [**157**] fait remarquer que c'est en réalité une coloration rouge vin qu'on observe avec la pyrocatéchine, ainsi qu'avec son dérivé méthylé. La réaction est spécifique, elle ne peut être ni provoquée ni modifiée par les divers agents oxydants (NO_3^-, BrO_3^-, CrO_4^-). Elle est le propre des dérivés dans lesquels l'hydrogène du groupement phénolique est complètement substitué. Sa sensibilité est de l'ordre de 10^{-6}.

Parmi les composés phénoliques qui ont été encore proposés, signalons le *gaïacol* et la *créosote*, qui donnent, d'après Adrian [**8**], en présence d'acide nitreux, une coloration jaune plus ou moins orangée. Cette réaction également spécifique, est encore positive, selon Spiegel [**919**] avec une solution de nitrite $N/10^6$.

Le 2-6 *diiodophénolsulfonate de soude* est pour Castiglioni [**157**] un réactif sensible des nitrites, avec lesquels il donne une coloration jaune orangé sensible au millionième.

On a enfin utilisé des *esters phénoliques*, et en particulier le *diméthylpyrogallol* en solution sulfurique, qui permettrait, selon Meyerfield [**695**], de retrouver moins de 2 γ de nitrite de potassium. La coloration obtenue, qui varie du jaune au rouge, est donnée par tous les agents oxydants, chromates, permanganates, sels ferriques, eau de chlore...

L'*indol*, en solution à 0,02 % dans l'alcool à 95°, donne, avec les nitrites acidulés par l'acide sulfurique, une coloration rose que Dané [**199**] a mise à profit pour leur recherche en hydrologie.

Certains composés hétérocycliques peuvent être très facilement nitrosés.

Le *carbazol* ou *dibenzopyrrol* $C_6H_4 - C_6H_4$ (NH) a été utilisé par Fearon [**301**] pour la caractérisation des nitrites dans l'urine. La coloration vert foncé qui se développe en milieu sulfurique, permet de déceler l'ion nitreux jusqu'à la concentration de 50 mmg. par litre.

L'*antipyrine* (phényl-2-3-diméthylisopyrazolone) donne avec l'acide nitreux un composé intensément coloré en vert : la nitrosoantipyrine (*). Il suffit d'ajouter à une solution renfermant un nitrite, quelques centimètres cubes d'une solution d'antyprine à 5 % et quelques gouttes d'acide sulfurique pour voir apparaître une belle coloration verte, spécifique de l'ion nitreux.

Cette réaction, extrêmement sensible, permet de déceler 1/2 milligramme d'acide azoteux dans un litre d'eau. Elle peut être appliquée également à la recherche de l'antipyrine.

Escaïch [**285**] réalise la même réaction en présence de sulfate acide mercurique (réactif de Denigès), puis ajoute du ferricyanure de potassium qui donne une coloration rouge. La méthode est selon lui spécifique, et plus sensible que le procédé de recherche direct.

Le ferricyanure de potassium doit avoir un rôle oxydant, et on peut rapprocher la coloration observée par Escaïch de celle que Berthelot et Jungfleisch [**85**] avaient déjà signalé comme se formant par action sur l'antipyrine de l'acide azotique nitreux.

(*) La nitrosoantipyrine, par réduction (Zn + CH_3COOH), se transforme en aminoantipyrine qui est encore un réactif de l'acide nitreux. Par copulation avec le diazo de l'aniline ou de l'acide sulfanilique, on voit apparaître une coloration rose sensible au millionième, mais qui est cependant moins stable que la coloration donnée par le réactif de Griess.

Le réactif antipyrine-acide chromique.

Après avoir essayé un grand nombre d'agents oxydants, nous avons trouvé qu'on pouvait réaliser une réaction très sensible de l'antipyrine et de l'acide nitreux en utilisant l'acide chromique ou l'acide perchromique.

Lorsqu'on ajoute à une solution aqueuse d'antipyrine à 10 % quelques gouttes d'une solution normale d'acide chromique (10 %) on voit apparaître un précipité jaune (*), qui se dissout rapidement dans le liquide au sein duquel on l'a produit. En présence d'une petite quantité d'acide nitreux, ce précipité vire subitement au rouge et se dissout encore en communiquant à la liqueur une intense coloration. Celle-ci peut être utilisée pour la recherche de traces infimes d'ion nitreux.

La réaction, qui doit être effectuée en milieu acide, ne se produit que si l'antipyrine est en excès sur l'acide nitreux. On ne l'obtient pas en particulier à partir d'une solution de nitrosoantipyrine.

Voici le mode opératoire que nous utilisons pour la recherche des nitrites en solution.

Dans un tube à essai, 10 cc. de la solution à analyser sont additionnés successivement de 1 cc. d'une solution d'antipyrine à 10 % et de 1 cc. d'acide sulfurique au 1/10.

L'apparition d'une teinte verte permet souvent de déceler aussitôt la présence d'un nitrite. Que cette coloration apparaisse ou non, on ajoute dans le tube 1 à 2 gouttes d'une solution normale d'acide chromique. On voit alors se développer une teinte rouge intense qui est caractéristique de l'ion nitreux.

Nous avons étudié la sensibilité de cette réaction en construisant des échelles de teneur variable en nitrite, à partir d'une solution étalon contenant très exactement 1 gr. par litre de N_2O_3.

Dans une série de 10 tubes à essais, on verse successivement 1, 2, 3..., 9, 10 cc. de cette solution, puis 9, 8, 7...

(*) Ce précipité qui peut être un chromate d'antipyrine se détruit rapidement lorsqu'on essaie de le recueillir. Il brunit à l'air en se résinifiant.

10 cc. d'eau distillée, de façon à avoir des taux de N_2O_3 variant régulièrement de 1 à 10 mmg. On ajoute alors dans chacun des tubes 1 cc. de la solution d'antipyrine à 10 % puis 1 cc. d'acide sulfurique au 1/10. Par addition de 1 ou 2 gouttes d'acide chromique normal (10 %), la coloration verte de la nitrosoantipyrine se transforme instantanément en une teinte rouge foncé.

En diluant la solution mère au 1/10, au 1/100, au 1/1.000 et au 1/10.000, on peut construire une série d'échelles contenant respectivement de 1/10 à 1 mmg., de 10 à 100 γ, de 1 à 10 γ, et de 1/10 à 1 γ de N_2O_3. Dans chacun des tubes, on réalise la réaction ci-dessus en utilisant, lorsque la coloration verte de la nitrosoantipyrine n'est plus décelable, l'acide chromique dilué à 1 %.

Pour la recherche de quelques γ d'acide nitreux, on emploiera des solutions d'acide chromique encore plus faibles, de façon que la goutte ajoutée n'apporte tout au plus qu'une teinte jaune pâle.

La coloration rouge n'apparaît plus instantanément à froid à partir de 80 γ. Elle demande deux minutes environ jusqu'à 20 γ. Au-dessous de cette limite elle se forme plus lentement encore, mais est cependant nette, en moins de dix minutes pour 2/10 γ.

A côté de cette grande sensibilité, notre réaction jouit d'une spécificité remarquable, car elle ne se produit pas avec la plupart des sels usuels, et n'est pas d'ailleurs gênée par leur présence. Nous l'avons effectuée en présence de chlorure, bromure, iodure, sulfate, carbonate, phosphate, acétate, citrate, tartrate de sodium qui, à la concentration de 3 %, n'apportent aucune perturbation.

Les anions oxydants : ClO_3^-, BrO_3^-, IO_3^-, sans action par eux-mêmes, n'empêchent point la teinte rouge de se développer.

Les nitrates cependant donnent avec l'antipyrine une coloration semblable que Denigès [218] a indiquée comme réac-

tion spécifique de ces sels. On ne l'observe toutefois qu'en *milieu fortement acide*, et, en l'absence d'ion nitreux, elle ne peut se produire dans les conditions où nous opérons.

On peut remplacer la solution d'acide chromique par une solution de bichromate de potassium à 10 % ou par une solution éthérée d'acide perchromique. La solution nitrochromique N ou N/10 donne également de bons résultats.

Pour des taux suffisants d'acide nitreux, la coloration apparaît presque instantanément et croît en intensité pendant quelques minutes. Sa vitesse de formation dépend en grande partie de l'acidité du milieu. A ce point de vue, et à concentrations égales (liqueurs N), les acides sulfurique et azotique donnent des résultats comparables et se montrent plus actifs que l'acide chlorhydrique. Si l'on acidifie par la même quantité d'acide phosphorique normal, la coloration apparaît beaucoup plus tardivement. Elle peut demander plusieurs heures pour se développer en présence d'acide acétique même concentré et pur.

Il est d'ailleurs à noter que la formation de la nitrosoantipyrine présente un phénomène analogue, et que la coloration observée varie avec l'acidité du milieu où on la produit. Bleue pour un *p*H faiblement acide (acide acétique), elle verdit progressivement quand le *p*H diminue pour devenir jaune et orangée en présence d'acides minéraux forts. A concentration suffisante on observe même un phénomène de dichroïsme : la solution, verte par réflexion, est rouge par transparence.

La coloration rouge que donne l'antipyrine avec l'acide chromique en présence d'une trace d'acide nitreux, offre des variations de teinte à peine sensibles dans la zone d'acidité.

Assez stable en milieu acide et à froid, elle peut persister vingt-quatre heures à la lumière, et près de quarante heures à l'obscurité. Sous l'action de la chaleur elle se détruit très rapidement et disparaît en quelques secondes à l'ébullition.

Les alcalis la font virer au jaune, mais elle reprend sous l'action d'un acide son intensité et son éclat primitifs. Nous avons pu, par une méthode potentiométrique, avec une élec-

trode au calomel et une électrode à quinhydrone (quinhydrone + solution neutralisée) déterminer exactement le *p*H correspondant au virage de cet indicateur. Ce *p*H est très voisin de la neutralité : il est égal à 6,9 lorsqu'on examine la solution alcaline recolorée par un acide, et à 7,2 lorsqu'on fait l'opération inverse.

Une transformation analogue s'observe sous l'action réductrice de l'hydrogène naissant ou d'une solution chlorhydrique de chlorure stanneux. Mais là encore, on peut faire réapparaître la teinte rouge initiale en ajoutant quelques gouttes d'eau oxygénée ou d'une solution d'acide chromique à 1 %. Par contre, le formol semble stabiliser la coloration.

Très soluble dans l'eau et les solvants organiques qui lui sont miscibles (alcool, acétone, glycérine), la coloration rouge ne passe pas dans l'éther, le chloroforme, le benzène, le sulfure de carbone, le tétrachlorure de carbone, le xylol, le pinène... L'alcool amylique cependant l'extrait partiellement de la solution aqueuse, mais sans accroître en rien sa stabilité.

III. Caractérisation de l'acide nitreux par les matières colorantes.

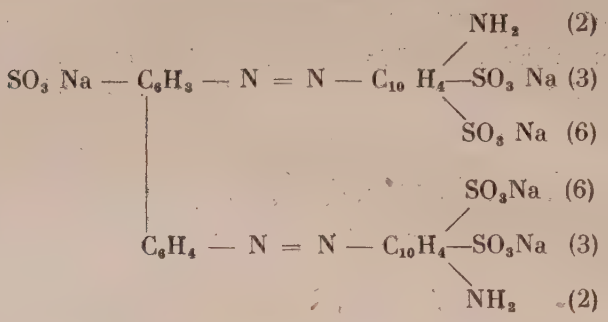
Beaucoup de matières colorantes organiques, ayant un groupe aminé ou phénolique libre, sont susceptibles, au contact d'acide nitreux, d'être transformées par un mécanisme comparable à ceux que nous venons d'étudier, en produits de couleur différente.

a) Colorants azoïques.

Porai-Koschitz et Tscherwinskaja [**788**] ont signalé les variations de teinte de la *tropéoline 00* au cours du titrage d'une amine primaire par l'acide azoteux.

C'est un azoïque plus complexe, le *rouge de Trypan* (Trypan rot) que Percs [**761**] propose pour la recherche de petites quantités de nitrites. Ce colorant est obtenu par copulation du

disazoïque de la benzidine avec un aminonaphtalène disulfonate de sodium. Il possède la constitution suivante :



Si on ajoute à 5 cc. d'une solution renfermant un nitrite une goutte de solution aqueuse de rouge de Trypan à 1 p. 1.000, et V gouttes d'acide sulfurique 5 N, on voit la coloration rouge-orangé du mélange virer progressivement au violet.

La réaction est spécifique, elle permet de déceler un milligramme de nitrite en présence d'une grande quantité de nitrate, mais elle est assez lente : 10 minutes environ.

Skutil [**909**] emploie l'*azorubine* produit de copulation de l'acide diazonaphtionique et de l'acide α-naphtol- α-sulfonique. Ce réactif, en milieu sulfurique peut servir à la recherche des ions NO_2^- et NO_3^- dans les eaux ferrugineuses, car il est insensible aux sels ferreux, et se trouve favorisé par la présence des chlorures.

b) Rosaniline et ses dérivés.

La *rosaniline*, base-alcool tertiaire se rattachant au triphénylméthane, possède trois groupes NH_2 susceptibles de réagir sur l'acide nitreux. Elle est à la base de nombreuses matières colorantes (couleurs d'aniline), dont une des plus connues est la Magenta ou Fuchsine, qui est un chlorhydrate de rosaniline. Vogel [**995**] avait observé que si l'on traite une solution d'acide nitreux par une solution alcoolique de fuchsine

ou de rosaniline, on observe d'abord une coloration violette, qui devient bleue, puis passe au vert, au jaune et finalement au rouge. Jorissen [**514**] appliqua cette réaction à la recherche de l'acide nitreux, en utilisant l'acide acétique à la place de l'alcool comme solvant. Son réactif est une solution au dix-millième de fuchsine dans l'acide acétique cristallisable. Il suffit d'ajouter une parcelle de nitrite de potassium à deux centimètres cubes de ce réactif pour observer les variations de teinte décrites par Vogel. La méthode est applicable à la recherche des nitrites en solution, même en présence de nitrates, mais il y a intérêt, pour conserver à la réaction toute sa netteté, d'effectuer une concentration préalable soit par évaporation à sec, soit par distillation; si le taux d'acide nitreux est très faible, il est bon de diluer le réactif au 1/10 dans de l'acide acétique cristallisable. On arrive ainsi à déceler aisément l'acide nitreux à la concentration d'1/2 mmg. par litre.

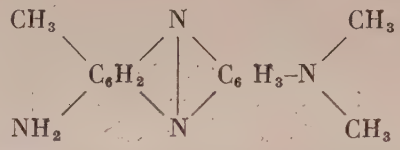
C'est encore la *fuchsine* (Magenta) que recommandent Dubsky et Okac [**256**] pour la recherche des nitrites. Mais ces auteurs augmentent la sensibilité en ajoutant une copulation par une amine ou par un phénol. Avec l'α-naphtylamine la coloration obtenue est violette, elle est jaune avec le phénol et rouge avec l'α-naphtol. La sensibilité est de l'ordre de 10^{-8}, les dérivés α étant beaucoup plus sensibles (10 fois environ) que les dérivés β.

c) Azines.

Les azines sont des colorants qui se rattachent à l'orthoquinone imine, et dont les plus importants sont les eurhodines de Witt, les safranines et les mauvéines. Elles sont caractérisées par le noyau phénazine :

ou naphtophénazine :

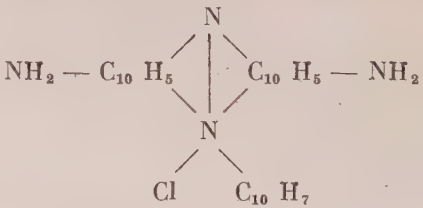
Le *rouge neutre* ou rouge de toluylène, colorant utilisé en biologie pour différencier le lait de femme du lait de vache, est une eurhodine à laquelle on attribue la formule :



La solution aqueuse à 25 mmg. par litre est, pour Zlataroff [**1047**], un réactif très sensible de l'acide nitreux, avec lequel, en milieu faiblement acide (H Cl ou SO_4H_2 dilué), il donne une coloration bleu intense. On peut l'utiliser en hydrologie, car il permet de déceler NO_2^- en présence des cations usuels se trouvant dans l'eau naturelle, jusqu'à la dilution de 50 γ par litre. La méthode est discutée par Stoff [**929**], qui ne la croit utilisable qu'en milieu phosphorique et pour des concentrations beaucoup plus fortes d'acide nitreux (0,2 mmg. 0/00).

La *safranine T* (eurhodine substituée à l'azote azinique) donne aussi un diazoïque avec l'acide nitreux. Eegriwe [**273**] l'emploie en solution à 0,3 %, en présence d'un acide minéral. La coloration obtenue varie du violet au bleu suivant la concentration en nitrite qui peut descendre jusqu'à 2.10^{-7}.

Enfin, le rouge de Magdala, qui est une safranine à noyau naphtophénazinique :

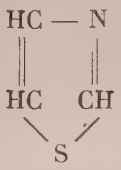


a été proposé par Eichler [**275**] pour la recherche des nitrites en présence des nitrates, d'après le mode opératoire suivant : à 10 cc. d'eau distillée, on ajoute quelques gouttes d'une solution à 1 0/00 de rouge de Magdala dans de l'eau aiguisée

d'acide acétique. On verse ensuite de l'acide chlorhydrique, jusqu'à ce que la solution perde sa fluorescence en virant au violet. On attend que le mélange reprenne une belle fluorescence rouge-jaune, et l'on ajoute alors quelques centimètres cubes de la solution neutre ou alcaline renfermant NO_2^-. On voit aussitôt disparaître la fluorescence qui fait place à une teinte bleue.

Eichler [**276**] fut amené à simplifier cette technique en employant comme réactif une solution de rouge de Magdala dans l'acide acétique cristallisable ou l'acide formique (0 gr. 5 à 1 gr. 0/00). Ce réactif peut être directement utilisé à la recherche des nitrites au contact desquels il devient bleu en perdant sa fluorescence rouge. Il peut aussi servir à préparer des papiers au rouge de Magdala qui constituent un moyen très pratique de réaliser cette réaction.

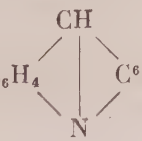
d) Colorants thiazoliques.

Se rattachant au thiazol  mais pouvant renfermer

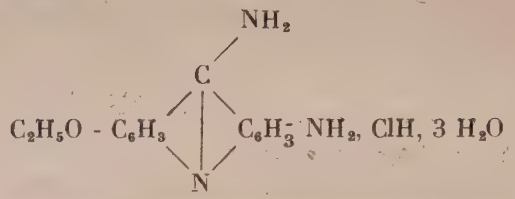
plusieurs atomes de soufre dans leur molécule, ces colorants, généralement jaunes, ont été appliqués à la recherche des nitrites par Dubsky, Tritlek et Okag [**257**]. Ainsi, le *chryséan* (2-aminothiazol-4-thioamide) en solution acide, donne avec les nitrites une coloration rouge ou un précipité rouge foncé. La réaction, qui est assez sensible ($0{,}25\ 10^{-6}$) est gênée par les métaux du groupe de l'hydrogène sulfuré.

Le 2-thiol - 4-p-aminothiophényl-thiodiazol donne en présence d'acide nitreux et d'α-naphtylamine une coloration rouge foncé sensible jusqu'à 10^{-7} g. de NO_2^-.

e) Colorants dérivés de l'acridine.

L'*acridine*  est encore le point de départ de

matières colorantes jaunes telles que la chrysaniline et la benzoflavine, dont Rubel [**855**] préconise l'emploi pour la recherche des nitrites. Ainsi, le chlorhydrate de la 2-éthoxy-6-9 diaminoacridine,



connu en pharmacie pour ses propriétés bactéricides sous le nom de *rivanol*, donne en solution aqueuse saturée (1/260) et en présence d'acide sulfurique dilué, une belle coloration rouge avec les nitrites. La réaction est une diazotation et sa sensibilité atteint 10^{-9}. On peut la réaliser en présence d'ions Cl^- ou NO_3^-, de phénol, d'acide lactique et de sels ammoniacaux. Par contre, l'iode en solution iodurée provoque une coloration brune passant au vert, et le thymol ou l'aldéhyde ont un effet inhibiteur — moins net toutefois que dans la réaction de Griess. Le réactif doit être conservé à l'abri de la lumière.

f) Colorants du groupe de l'indigo.

Percs [**761**] utilise *l'indigosol* 04 B en solution à 10 %. 5 gouttes de ce réactif ajoutées à 100 cc. d'une solution renfermant un nitrite à un taux supérieur à 1 mmg. 0/00 donnent en présence d'acide sulfurique (5 cc. $SO_4\ H_2$ 1/4) et, après agitation, une coloration bleu-foncé, ou, pour des taux élevés de nitrite, un précipité floconneux.

L'indigosol vert IBA et les autres indigosols difficilement décomposables doivent être rejetés.

g) Caractérisation de l'acide nitreux par les alcaloides.

La *brucine*, d'après Winkler [**1032**], peut donner une réaction colorée avec l'acide nitreux. L'acide nitrique réagit également et Berthemot [**86**] donne un procédé pratique pour rechercher les nitrates à l'aide de ce réactif déjà indiqué par Pelletier et Caventoux Si bien que pour Lunge [**633**], c'est

par oxydation de l'acide nitreux en acide nitrique que l'on peut expliquer l'observation de WINKLER. Celui-ci montra cependant, que les deux acides avaient une action distincte et que la brucine offrait un moyen commode de les différencier.

Si l'on traite une solution renfermant des ions NO_2^- et NO_3^- par la moitié de son volume d'acide sulfurique concentré et si l'on ajoute après refroidissement un petit cristal de brucine, on voit le liquide devenir rouge cerise, puis virer au jaune en passant par l'orangé. Dans cette réaction, les ions NO_3^- n'interviennent pas — si toutefois ils n'ont pas une concentration trop élevée.

Si l'on fait la même réaction, en mettant 3 à 4 volumes d'acide sulfurique pour 1 volume de la solution à essayer, ce sont les nitrates qui provoquent seuls la coloration.

Enfin, en employant des quantités égales d'acide sulfurique et de solution, et en ajoutant la brucine sans attendre le refroidissement du mélange, on obtient une coloration jaune citron qui est due à la fois aux ions NO_2^- et NO_3^-.

La brucine peut donc servir, comme l'a d'ailleurs reconnu LUNGE [**634**], à caractériser les nitrites en solution acide. PICHARD [**775**] l'utilise pour la recherche de l'azote nitreux en présence des sulfites et hyposulfites qui semblent sensibiliser la réaction. La coloration obtenue, qui varie du rouge vermillon au jaune clair, permet de déceler une partie d'acide azoteux dans 600.000 parties d'eau.

La *strychnine*, alcaloïde voisin de la brucine, est sans action sur l'acide nitreux. Mais après réduction par l'hydrogène naissant elle devient, comme l'a montré DENIGÈS [**219**], un réactif très sensible des nitrites et des nitrates, pouvant être utilisé en hydrologie.

Dans un fort tube, on met 5 cc. d'une solution aqueuse à 1 % de sulfate de strychnine, 5 cc. d'acide chlorhydrique pur ($d = 1{,}18$) et 3 à 4 fragments de grenaille de zinc pur ou mieux de petites lamelles de zinc amalgamé. On chauffe au voisinage de l'ébullition et abandonne au repos cinq à dix minutes. On refroidit alors sous un courant d'eau et sépare le liquide clair par décantation. On obtient ainsi le réactif hydro-

strychnique de Denigès. Si l'on ajoute à 10 cc. d'eau renfermant des traces de nitrites 0 cc. 5 de ce réactif, on voit se développer une teinte rose grenadine, appréciable encore par comparaison avec un témoin et en regardant dans l'axe des tubes quand l'eau examinée ne contient pas plus de 1/10 de mmg. par litre de N_2O_3.

Il faut ajouter avec Kolthoff [**549**] que la réaction n'est pas spécifique : les sels ferreux, les ferricyanures, le brome, les chlorates (mais non les bromates et iodates) sont également sensibles au réactif de Denigès.

Pesez [**764**] a fait une étude détaillée de l'emploi des alcaloïdes à la recherche de certains oxydants, et en particulier des nitrites.

Ce sont les alcaloïdes à noyau phénanthrénique qui retiendront notre attention.

L'apomorphine donne, avec les nitrites en solution légèrement acétique, une coloration bleue verdâtre qui, ne se produisant pas avec les nitrates dans les mêmes conditions, est utilisée par Pavelka [**755**] à la caractérisation différentielle de ces deux sels. La réaction, qui peut permettre de déceler un milligramme de nitrite dans 15 litres d'eau, est gênée par les sels ferriques qu'on peut d'ailleurs éliminer en remplaçant l'acide acétique par l'acide phosphorique.

La *morphine* et l'*héroïne*, contrairement à la *narcéine* et à la *papavérine*, donnent également des réactions colorées.

On peut enfin utiliser le *réactif codéinique* de Denigès, qui est une solution de codéine au 1/20 dans l'alcool à 90-95°. 1 cc. de ce réactif est additionné de 2 cc. d'acide sulfurique concentré (d = 1,83) dans un tube refroidi d'abord sous un courant d'eau, puis porté pendant trois minutes au bain-marie bouillant. Le mélange prend peu à peu une légère teinte violacée. On le replonge dans l'eau froide et, avec précaution, on ajoute 20 cc. d'eau distillée. On obtient ainsi un réactif parfaitement incolore et de bonne conservation. En présence de nitrites, il donne une coloration rouge-orangé extrêmement intense à la concentration de 5 gr. par litre, mais encore nettement appréciable au bout de quelques minutes avec 5 cc. d'une

solution contenant un centigramme par litre d'acide nitreux libre ou salifié (soit une prise d'essai de 50 γ).

Pour terminer, nous signalerons un réactif, non chimiquement défini, mais assez sensible (3.10^{-6}) : l'*extrait aqueux de noix*, qui donne, selon Zywney [**1049**], avec la solution légèrement acide d'un nitrite, une coloration violette, passant rapidement au bleu, puis au jaune.

***

Un problème particulier, que nous pouvons envisager à la fin de ce chapitre, est celui de la recherche simultanée des nitrites et des nitrates.

Il est excessivement simple de caractériser un nitrite dans un nitrate grâce aux nombreuses réactions spécifiques que nous avons signalées au cours de cet exposé.

Leclère [**577**] déplace les nitrites par l'acide citrique, qui est sans action sur les nitrates, et les caractérise par le sulfate de fer ammoniacal. La réaction est assez sensible et n'est gênée que par les sulfures dont on peut se débarrasser éventuellement par l'acétate de zinc.

Citons encore le procédé d'Hermans [**434**] : A 2 cc. de la solution à examiner on ajoute successivement quelques gouttes d'acide acétique glacial, 2 cc. d'une solution d'oxalate de potassium à 5 %, 1 cc. d'une solution de sulfate de manganèse et quelques gouttes d'eau oxygénée à 3 %. Il se développe une coloration rouge, qui est caractéristique des nitrites et permet de déceler 20 mmg. par litre d'acide nitreux.

Pour rechercher des traces de nitrites, le réactif de Griess ou notre réactif ferro-résorcinique peuvent être encore avantageusement employés.

Par contre, il est très difficile de rechercher un nitrate en présence de grandes quantités de nitrites. Bittencourt et Barreto [**98**] ont indiqué une méthode utilisant la benzidine puis le 3-naphtol. Mais celle-ci comporte la destruction préalable des nitrites qu'on n'est jamais certain de réaliser intégrale-

ment sans donner naissance à des traces d'acide nitrique que l'on croira à tort préexistant.

Toutefois, en utilisant à cet effet le sulfate d'hydrazine qui est bien supérieur à l'urée, on obtient selon Hemendra Kumar Sen et Biman Bihary Dey [**426**] des résultats satisfaisants.

Ware [**1004**] indique un réactif spécifique des nitrates : l'orthocrésol en milieu chlorhydrique concentré, et en présence de nitrite de sodium.

Avec ce réactif, l'élimination des nitrites n'est plus à effectuer puisqu'ils sont même nécessaires à la bonne marche de la réaction. Mais en milieu fortement acide, l'acide nitreux peut bien s'hydrolyser et donner des traces d'acide nitrique, qui ne permettent plus de donner à la teinte dichroïque que l'on observe, un caractère rigoureux de spécificité.

Si l'on ne veut avoir recours aux méthodes quantitatives, qui sont toujours, dans ce cas, des méthodes d'analyse indirecte (*), il semble que le meilleur procédé consiste à éliminer NO_2^- en faisant réagir l'acide azothydrique.

Ce réactif, proposé en 1915 par Sommer et Pincas [**917**] détruit en quelques minutes l'acide nitreux, sans la moindre formation d'acide nitrique :

$$N_3H + NO_2H \longrightarrow N_2 + N_2O + H_2O$$

On l'utilise sous forme d'azothydrate de sodium qu'on ajoute en excès à la solution neutre ou légèrement alcaline contenant les deux anions NO_2^- et NO_3^-. On acidifie ensuite légèrement par l'acide acétique. Quand tout dégagement gazeux a cessé, on porte à l'ébullition pour chasser l'excès d'acide azothydrique. On réalise ainsi une destruction très rapide des produits nitreux et, après refroidissement, on peut rechercher les nitrates sans difficulté.

(*) Une méthode volumétrique très simple a été indiquée par Gawasch et Wanjaschima (350) qui détruisent les nitrites par le chlorure d'ammonium et réduisent ensuite les nitrates par un sel ferreux.

CHAPITRE IV

Dosage du Nitrite de sodium

La plupart des méthodes qui ont été proposées pour la détermination quantitative du nitrite de sodium se ramènent au dosage de l'acide nitreux. On peut utiliser soit des procédés physiques ou physico-chimiques, soit des méthodes chimiques.

§ 1er. — MÉTHODES PHYSIQUES ET PHYSICO-CHIMIQUES

I. Méthode polarographique.

Depuis longtemps, on appliquait l'électrolyse à la séparation des métaux en solution, afin d'en effectuer la pesée. Aujourd'hui, grâce au développement de la technique et au perfectionnement de l'outillage, l'étude des seules conditions de séparation électrolytiques permet d'effectuer des déterminations qualitatives et quantitatives.

Les faits fondamentaux qui ont rendu possible la polarographie sont connus depuis longtemps. Chaque réduction électrolytique se fait à une tension bien définie qui est caractéristique de la substance réductible. Elle se produit dès que le potentiel de réduction est atteint. Aucune réduction ne se produit à un potentiel inférieur. En outre, l'accroissement de l'intensité de courant qui se produit lorsque ce potentiel de réduction est atteint, est proportionnel à la concentration des

ions réductibles. Cet accroissement d'intensité de courant est fréquemment appelé « vague » ou « onde » en raison de l'allure qu'il donne à la courbe.

Si l'on plonge deux électrodes dans une solution contenant plusieurs substances électrolytiquement réductibles, par exemple des cations métalliques ayant des potentiels de réduction différents, et que l'on polarise la cathode en lui appliquant un potentiel croissant à partir de 0, la courbe du courant, en l'absence de toute réduction, serait une fonction linéaire du potentiel. Mais chaque fois que le potentiel appliqué sur l'électrode atteint la valeur du potentiel de réduction d'un des composants, il se produit un accroissement de l'intensité dont l'importance est fonction de la concentration ionique du composé réduit.

La position de la vague qui s'est produite sur la courbe par rapport à l'échelle du potentiel permet de déterminer la nature du corps réduit; la valeur de l'accroissement de l'intensité permet de déterminer sa concentration ionique.

Les premières expériences réalisées dans cette voie par Helmohltz, Leblanc, Smale, n'ont pas permis de faire rentrer dans le domaine pratique la polarographie. Il en fut de même des essais de Glaser et Bose (1898). C'est Heyrovsky [**454**] qui a trouvé la première technique acceptable, en utilisant l'électrode à gouttes de Kucera. En collaboration avec Shikata [**456**] il la compléta par l'enregistrement automatique de la courbe représentative du courant en fonction du voltage. Il put concevoir un appareillage homogène automatique permettant d'éliminer les perturbations susceptibles de fausser les résultats.

Parallèlement à la conception de l'appareillage, il a été nécessaire de travailler avec un soin tout particulier sa réalisation mécanique et électrique, car en raison même de la sensibilité de la méthode, le moindre défaut de construction peut entraîner des erreurs grossières.

Ainsi perfectionné, le polarographe permet l'analyse électrochimique d'une solution, avec enregistrement automatique de la nature et de la concentration des ions qu'elle renferme. La

plupart des substances peuvent être analysées par cette voie. Si elles sont solubles et réductibles cathodiquement dans des conditions convenables, il est possible, par une seule analyse, d'en déterminer jusqu'à 8 dans la même solution. Le temps nécessaire pour l'exécution proprement dite n'excède pas dix minutes. La substance à analyser ne subit de ce chef aucune altération et l'on peut réutiliser l'échantillon et les produits intermédiaires. Enfin, la sensibilité est énorme, généralement de l'ordre du dix-millionième de la solution normale (N. 10^{-7}). En résumé, par cette méthode simple, rapide et élégante, on peut, sur quelques gouttes de solution, ou sur des fractions infimes de substance (10-20 γ) effectuer des analyses dont l'erreur relative ne dépasse pas 3 %.

C'est Tokuoka [**954**] qui, en 1932, proposa d'appliquer la polarographie au dosage des nitrites et des nitrates. Sa méthode ne permet pas d'opérer en présence d'ions SO_4^{--}, qui empêchent la réaction. Sémérano [**908**] la trouve supérieure à toutes les autres aussi bien pour la recherche que pour le dosage de petites quantités de nitrites. Sa sensibilité atteint 10^{-7}. Perfectionnée encore par son auteur [**955**], elle a été ensuite développée par Schwartz [**905**] qui, dans une étude générale sur la polarographie, montre la possibilité de doser par cette voie un mélange contenant des nitrites et des nitrates.

II. Méthodes électrométriques.

Sans entrer dans les détails techniques et la description des appareils, nous rappellerons que les mesures de force électromotrice permettent de suivre facilement les titrations en milieu trouble ou d'observer les variations d'un système oxydo-réducteur.

Le permanganate de potassium en solution sulfurique se prête à un dosage électrométrique des nitrites. Hendrixon [**427**] opère à froid avec SO_4H_2 1,5N, suivant la technique de Laird et Simpson [**565**]. Atanasiu [**29**] utilise une électrode de platine et réalise son dosage aux environs de 45°. Jiméno et Ibarz

[**510**] emploient soit le permanganate, soit l'eau oxygénée, dont il convient d'ailleurs de prendre un fort excès.

Le ferrocyanure de sodium donne avec les nitrites en milieu acide la réaction :

$$Fe(CN)_6Na_4 + NO_2Na + SO_4H_2 \longrightarrow Fe(CN)_6Na_3 + SO_4Na_2 + H_2O + NO$$

qui est quantitative en solution diluée (0,3 Mol). Romon [**850**] l'a appliquée au dosage potentiométrique soit de l'ion nitrite, soit de l'ion ferrocyanhydrique. La méthode est précise, car la courbe présente une cassure très nette.

III. Méthodes photométriques et spectrophotométriques.

Ces méthodes sont plus récentes. En 1926, Tassilly et Savoire [**942**] proposent de doser spectrophotométriquement les nitrites en utilisant le sulfate de diphénylamine. Leur réactif est une solution contenant, dans un litre d'acide sulfurique pur, 20 centigrammes de diphénylamine soigneusement purifiée par recristallisation dans l'alcool. On additionne goutte à goutte et en refroidissant un mélange de 15 cc. de ce réactif avec 3 cc. d'une solution de nitrite de titre connu. On introduit alors le mélange dans la cellule d'un spectrophotomètre de Féry. L'absorption étant linéaire en fonction de la concentration il suffit d'opérer de même avec la liqueur à essayer pour pouvoir déterminer rapidement sa concentration en nitrite. La lecture doit être faite après 15 minutes. La sensibilité peut atteindre le 1/10 de mgr., à condition d'utiliser un réactif fraîchement préparé.

C'est une méthode comparable qui a été indiquée par Liebhafsky et Winslow [**602**] ainsi que par Beyer [**93**]. La sensibilité est considérablement accrue en remplaçant le sulfate de diphénylamine par le réactif de Griess-Ilosvay (acide sulfanilique et α-naphtylamine en solution acétique). En suivant le mode opératoire soigneusement décrit par ces auteurs, on peut arriver à doser quelques γ d'ions nitreux.

On peut y rattacher la méthode photométrique de Kauffmann et Endres [**527**] qui préfèrent la β-*naphtylamine* et prétendent pouvoir ainsi doser jusqu'à 0 γ 28 de nitrite dans 10 cc. de solution.

Ph. Frésénius [**331**] emploie l'*acide barbiturique* et dose spectrophotométriquement les nitrites sous forme de violurate.

Eisenbrand [**277**] a mis au point une méthode permettant de rechercher et de doser des ions nitreux et nitriques en présence, dans un mélange d'autres ions, grâce à la bande d'absorption caractéristique que donnent ces ions dans l'ultra-violet.

La bande d'absorption des nitrites se place entre 3.000 et 3.800 U.A. avec un maximum pour 3.660 U.A. et un coefficient d'extinction de 19,1. Les nitrates présentent une bande large entre 2.600 et 3.200 U.A., avec un maximum pour 3.020 U.A. et un coefficient d'extinction de 6,93. On opère en milieu faiblement alcalin (CO_3Na_2), et on détermine le coefficient d'extinction du mélange au voisinage de chaque maximum. En appliquant la loi de Beer, on peut ainsi doser séparément chaque anion avec une erreur relative n'excédant pas 2 %.

IV. **Méthodes colorimétriques.**

Un grand nombre de réactions colorées, que nous avons indiquées pour la recherche des nitrites, peuvent donner lieu à des mesures quantitatives. Il suffit que la teinte observée soit stable — au moins pendant un certain temps — et que son intensité soit proportionnelle à la concentration en nitrite.

On utilisera soit le colorimètre de Duboscq, soit des comparateurs avec gammes étalons, qui pourront être quelquefois fixes, mais qui généralement sont préparées extemporanément à partir de solutions titrées en N_2O_3. Pour des mesures plus rigoureuses on pourra faire appel à la cellule photo-électrique.

La coloration bleue, que donne l'empois d'amidon sous l'action de l'iode libéré d'un iodure par l'acide nitreux, semble

être, nous l'avons vu, une réaction purement qualitative. C'est d'après Schonbein et Schöyen [**889**] le procédé le plus sensible pour déceler l'ion NO_2.

Cependant, en 1869, Tromsdorff [**963**] proposait pour le dosage de l'acide azoteux dans l'eau, un réactif à l'*iodure de zinc amidonné*. Ce réactif, préparé selon les indications de Richter [**826**] est d'assez bonne conservation, surtout si l'on a soin de le maintenir à l'abri de la lumière, dans un récipient parfaitement clos.

Kaemmerer [**519**], après Frésénius [**334**], recommande d'opérer en milieu acétique, car en milieu sulfurique les nitrates, en présence de matières organiques, peuvent être partiellement réduits en nitrites.

Malgré cette précaution, le dosage ne peut être effectué que sous certaines réserves, car la coloration bleue, qui se développe mieux à la lumière, est donnée par d'autres oxydants, et en particulier, comme le fait remarquer Eldson [**279**], par les sels ferriques. Legler [**581**] souligne l'action perturbatrice de l'oxygène dissous. Coquillat [**180**] pense que cette cause d'erreur n'est pas sensible en solution très diluée, et que l'iodure de cadmium ou plus simplement l'iodure de potassium donnent des résultats comparables. Il propose un réactif contenant 10 gr. d'iodure de potassium, 20 gr. de chlorure de sodium et 1 gr. d'amidon par litre, qui, dans des conditions d'emploi bien déterminées, permet de doser 2 mgr. $^0/_{00}$ d'acide nitreux. Modifiée par Winkler [**1033**], qui emploie également l'iodure de potassium, mais en présence d'acide phosphorique, la méthode de Tromsdorff fut critiquée par Blanc [**99**] et défendue par Duyk [**269**]. Pour des taux de N_2O_3, compris entre 50 et 500 γ par litre, elle paraît acceptable, en prenant comme test la vitesse d'apparition de la coloration bleue. Jolles [**511**] la recommande pour les dosages des nitrites dans l'urine.

En dehors de l'acide iodhydrique, ce sont généralement les *réactifs organiques* qui sont utilisés dans les dosages colorimétriques.

a) Réactif de Griess.

La coloration rose développée par diazotation de l'acide sulfanilique et copulation avec l'α-naphtylamine peut servir au dosage de petites quantités d'acide nitreux. Romijn [**849**] opère en milieu tartrique. La méthode, étudiée par Kolthoff [**547**], donne de bons résultats à condition d'éviter l'acide sulfurique et les bicarbonates alcalins. L'acide acétique, par contre, n'exerce aucune influence. C'est vers 55°-60° et après cinq minutes de contact que doit être fait l'examen au colorimètre. Il y a avantage à utiliser l'appareil imaginé par Bernouilli [**82**] spécialement étudié pour les dosages à chaud et permettant d'apprécier le 1/20 de γ.

Lunge et Lwoff [**637**] ont appliqué la réaction de Griess au dosage colorimétrique de l'ion nitreux dans l'acide sulfurique commercial. Leur procédé, sous certaines conditions précisées par Lunge [**636**] est utilisable en hydrologie. Pesez [**765**] l'a rendu plus pratique par l'emploi d'une gamme étalon stable, préparée avec un sel de cobalt.

Recommandée par Vaubel [**984**] la méthode de Griess est susceptible de rendre des services dans l'industrie. Schultz [**900**] l'a utilisée avec succès pour le dosage des nitrites servant à la préparation des matières colorantes.

En chimie analytique Herzner [**435**] l'applique au dosage du potassium isolé sous forme de cobaltinitrite.

En chimie agricole Bartholomew [**62**] remplace l'acide sulfanilique par l'acide p-aminobenzènesulfonique qu'il copule en milieu acétique avec l'α-naphtylamine. La méthode permet de suivre l'évolution des nitrites dans le sol.

b) Métaphénylènediamine.

Nous avons vu que Griess [**382**] avait découvert la belle réaction colorée que donne la *métaphénylènediamine* avec l'acide nitreux.

La teinte observée est due au diamidoazobenzol, connu dans le commerce sous le nom de Bleu de phényl. Elle peut per-

mettre de doser des traces de nitrite, comme l'ont montré Preusse et Tiemann [**793**]. Par sa fidélité et sa sensibilité (5×10^{-7}) la méthode est recommandée par Süpfle [**938**] en hydrologie. Pieters et Mannens [**779**] l'utilisent pour doser les produits nitreux dans l'acide sulfurique concentré. C'est, d'après Eldson et Sutcliffe [**280**], celle qui convient le mieux pour le dosage des nitrites dans le lait, et le Bureau sanitaire du Reich [**818**] l'applique officiellement au même dosage dans les viandes.

c) Diphénylamine.

La *diphénylamine*, en solution sulfurique, se prête admirablement au dosage des composés oxygénés de l'azote dans les acides commerciaux. La méthode indiquée par Kopp [**552**] en 1872 est assez sensible pour être utilisée en hydrologie. Mise au point, à cet effet, par Tillmans et Sutthoff [**953**], qui arrivent à doser séparément les nitrites et les nitrates, elle a été étudiée par Letts et Rea [**593**] : on doit accroître la sensibilité en substituant à la diphénylamine la diphénylbenzidine qui est un produit intermédiaire de la réaction. (Voir page 51.)

d) Benzidine et ses dérivés.

La *benzidine* en solution acétique permet, d'après Popper et Weiss [**787**], de doser avec facilité les nitrites dans l'urine. C'est surtout son dérivé diphénylé qui est utilisé en biologie. Wehlan [**1020**], puis Stromberg [**935**] l'emploient pour la recherche quantitative des nitrites et des nitrates dans les liquides organiques, et obtiennent des résultats très satisfaisants, l'erreur relative n'atteignant pas 2 %.

e) Acide diaminobenzoique.

Griess [**380**] a montré que l'acide *diaminobenzoïque* 1 : 3-5 donne avec les nitrites une coloration jaune, encore nettement perceptible pour une concentration de 2.10^{-7} de NO_2. Il a basé sur ce fait une méthode colorimétrique de dosage qu'il

a perfectionnée par la suite [**381**] en employant le *diamidobenzol*, plus sensible et plus facile à préparer. C'est par ce procédé qu'il dose les nitrites dans la salive.

f) Aniline et ses dérivés.

Les sels d'aniline donnent avec l'acide nitreux des réactions colorées ou odorantes qui ont été proposées pour la recherche qualitative de son anion. Falciola [**297**] utilise le phosphate d'aniline, qui donne une coloration jaune; Chatard [**162**] emploie le sulfate qui, dans des conditions bien déterminées, laisse percevoir une odeur de phénol. Pour des déterminations quantitatives, Holl-Miller [**702**] fait appel à la *diméthylaniline* en solution chlorhydrique. Il explique par la formation de p-nitrosodiméthylaniline cette réaction très sensible, permettant de doser, après complet développement de la teinte (ce qui demande parfois une demi-heure) et même en présence de nitrates, quelques fractions de milligramme d'ion nitreux. Davidson et Réade [**204**] ont étudié l'action de l'acide diméthylaniline p- sulfonique en milieu sulfurique.

g) Composés phénoliques.

La copulation du phénol avec le diazoïque de l'acide sulfanilique donne naissance à une *tropéoline* orangée que Lombard [**612**] propose d'utiliser pour le dosage colorimétrique des nitrites dans les eaux destinées à l'alimentation. Il opère en milieu chlorhydrique, en présence de chlorure d'ammonium, et compare, après un quart d'heure au minimum, la teinte obtenue à celle d'une gamme étalon constituée par des solutions acidulées de bichromate de potassium. On obtient de bons résultats pour des taux de nitrites compris entre 1 mgr. et 1/10 de mgr. par litre.

Avec le réactif de Grandval et Lajoux (acide phénylsulfonique), Pouget [**791**] réalise un dosage séparé des nitrites et des nitrates. Farcy [**298**] a souligné l'influence de l'ion NO_3^- et de l'ion Cl^- sur ce réactif qui est à peu près insensible à

un nitrite pur. Il précise le mode opératoire que l'on doit suivre pour doser le mélange de ces trois ions.

La *résorcine* en présence d'acide sulfurique peut encore servir au dosage colorimétrique de l'ion nitreux, d'après la technique de Barbet et Jandrier [**49**]. La méthode est délicate, la teinte rose ne se développe que lentement et il est bon d'attendre une heure avant de faire l'examen au colorimètre. Néanmoins, le réactif résorcinique peut, d'après Rodillon [**844**], être avantageusement utilisé en hydrologie.

Le réactif ferro-résorcinique.

Nous avons essayé avec succès l'application de notre réactif ferro-résorcinique au dosage colorimétrique de l'ion nitreux. La teinte verte qui se développe a, en effet, une intensité proportionnelle à la concentration en nitrite. En outre, sa stabilité remarquable permet de préparer des gammes étalons de très bonne conservation.

On fait d'abord une solution de nitrite de sodium contenant 1 gramme de N_2O_3 par litre. Pour cela, on pèse très exactement 1 gr. 816 de nitrite de sodium pur pour analyses (P.M. = 69) — préalablement maintenu pendant vingt-quatre heures dans le vide sulfurique — qu'on fait dissoudre dans q.s.p. 1.000 cc. d'eau bidistillée. On peut également partir du nitrite d'argent : 4 gr. 0526 de ce sel sont traités à chaud par une solution contenant environ 2 gr. de chlorure de sodium chimiquement pur. Le précipité de chlorure d'argent est séparé par filtration, et les eaux de lavage sont ajoutées au filtrat jusqu'au volume final de 1.000 cc.

Dans une série de tubes à essais ayant le même diamètre, on place successivement 1, 2, 3....., 9, 10 cc. de la solution de nitrite ainsi préparée et on complète à 10 cc. avec de l'eau bidistillée. Puis on ajoute dans chaque tube 1 cc. de réactif ferro-résorcinique. On voit immédiatement apparaître, après agitation, la coloration verte caractéristique de l'ion nitreux. Il suffit de sceller à la lampe, ou de boucher au liège chacun

des tubes, pour avoir une gamme de teintes correspondant à des concentrations de 0,1 à 1 mgr./cc. de N_2O_3.

Une gamme semblable peut être réalisée à partir de la solution mère diluée au 1/10; elle correspond à des concentrations de 10 à 100 γ /cc. de N_2O_3. Les teintes, beaucoup plus pâles, que l'on observe, surtout dans les premiers tubes, se prêtent encore assez bien à des mesures colorimétriques.

La gamme correspondant à des dilutions plus faibles — de 1 à 10 γ par exemple— est pratiquement incolore et dépasse la limite de sensibilité de la méthode. On peut, il est vrai, faire apparaître une belle coloration jaune en ajoutant 1 cc. d'une solution d'acétate de soude à 10 % ou d'une solution normale d'acétate de calcium, mais c'est plutôt là un procédé de recherche qualitatif, permettant de déceler 1 γ de N_2O_3.

Pratiquement, on réalisera des mesures correctes en opérant sur des solutions contenant de 50 à 500 mgr. par litre de N_2O_3. 10 cc. de la solution neutre ou neutralisée sont introduits dans un tube à essai de même calibre que ceux de la gamme étalon; on ajoute 1 cc. de réactif ferro-résorcinique et l'on compare la teinte obtenue avec celles de la gamme. On a ainsi, immédiatement, une valeur approchée du taux de N_2O_3. On précise alors la concentration exacte soit à l'aide du colorimètre, soit par des dilutions successives jusqu'à égalité de teintes avec un des tubes de la gamme colorée. Avec un peu d'entraînement, les résultats obtenus ne sont pas entachés de plus de 2 % d'erreur.

Des mesures beaucoup plus précises peuvent être réalisées au photo-colorimètre. On détermine l'intensité d'absorption en fonction de la concentration, et l'on construit une courbe qui permet, d'après l'indication de la cellule photoélectrique, de connaître la concentration en nitrite avec une approximation de deux décimales.

La méthode est simple et rapide, car, contrairement à la plupart des réactions colorées utilisées pour le dosage des nitrites, la couleur verte apparaît, sinon immédiatement, du moins en quelques minutes (5 au maximum), avec toute son

intensité. Elle peut être utilisée avantageusement en hydrologie. En opérant sur 100 ou 200 cc. d'eau et 10 à 20 cc. de réactif ferro-résorcinique, on dose encore correctement 1/10 de mgr. par litre de N_2O_3.

Sans avoir la grande sensibilité du réactif de Griess, le réactif ferro-résorcinique apporte un complément utile au dosage colorimétrique des nitrites. Sa zone d'utilisation est, en effet, beaucoup plus vaste et débute à peu près au moment où l'acide sulfanilique et l'α-naphtylamine cessent de pouvoir être utilisés correctement.

Le réactif de Griess reste la méthode de choix pour le dosage des traces de nitrite, tandis que les doses faibles et moyennes seront évaluées avec rapidité et précision par notre réactif.

Chwilewsky [**169**] a appliqué au dosage des nitrites la réaction colorée obtenue par addition d'une solution alcoolique d'indol. Il arrive ainsi à doser 2 γ d'acide nitreux dans 100 cc. d'eau.

La méthode que Bornand [**117**] a étudiée en hydrologie comparativement à d'autres procédés, est recommandée par Berger [**77**] pour sa facilité d'exécution et la stabilité remarquable du nitrosoindol. Elle est malheureusement influencée par les sels ferreux et ferriques, les nitrates, certains agents d'oxydation et les matières organiques.

La coloration verte de la *nitrosoantipyrine* peut encore servir de base à un procédé de dosage colorimétrique.

Ghimicescu [**359**] emploie une solution de *salipyrine* à 5 % additionnée d'acétate de soude, puis d'acide acétique. Avec le colorimètre de Duboscq, on dose ainsi correctement de 5 à 50 mgr. d'acide azoteux. Pour évaluer le milligramme (et même le 1/10 de mgr.), il faut faire appel à la cellule photoélectrique.

h) Dérivés du Naphtalène.

L'*acide naphtionique* fut d'abord proposé par Riegler [**830**] pour la recherche et le dosage colorimétrique des nitrites.

Peu après, l'auteur indiquait une réaction encore plus sensible [**831**] en copulant le diazo précédemment obtenu avec le β-naphtol. Son réactif, qui contient 1 % de naphtionate de soude et 0,5 % de β-naphtol, permet de doser 5/100 mgr. de N_2O_3 dans un litre d'eau.

La méthode a été reprise par Autenrieth et Funk [**38**], qui font des courbes d'étalonnage pour un dosage rapide de liqueurs renfermant de 1 à 1/10 de mgr. $^0/_{00}$ de N_2O_3.

Erdmann [**282**] diazote l'acide sulfanilique et fait une copulation avec l'acide *1-8-aminonaphtol-4-6-disulfonique* (acide K). On obtient ainsi une belle coloration (rouge bordeaux) qui est comparée avec une gamme étalon préparée extemporanément, ou avec une échelle fixe sur papier [**283**].

La méthode a été étudiée par Mennicke [**684**] qui préconise son emploi en hydrologie.

i) Matières colorantes.

L'*indigosol* utilisé par Migray [**700**] pour la recherche des nitrites peut servir aussi à leur dosage. Struve [**937**] emploie une solution de carmin d'indigo. La méthode, qui comporte un essai préliminaire de décoloration de l'indigo, se rapproche plutôt des méthodes volumétriques.

La *tropéoline* peut également permettre, d'après Lombard [**612**], un dosage rapide des nitrites, en utilisant une gamme étalon stable, au bichromate de potassium.

j) Alcaloides.

Kolthoff [**549**] a appliqué le *réactif hydrostrychnique* de Denigès au dosage colorimétrique des nitrates et des nitrites. Il faut au préalable éliminer l'ion ferreux, mais les bromates et les iodates en solution diluée (100 mgr. par litre) ne provoquent pas de perturbation.

Jendrassik et Falcsik-Szabó [**509**], avec la cocaïne ou ses dérivés de synthèse (novocaïne...), qui donnent une matière

colorante plus soluble que celle qu'on obtient avec l'acide sulfanilique, réalisent au photomètre de PULFRICH des dosages de nitrites, très faciles pour des concentrations de 2 à 35 mgr. par litre, d'acide azoteux.

§ 2. — MÉTHODES CHIMIQUES

Les méthodes chimiques utilisées pour le dosage de l'acide nitreux sont généralement volumétriques. Les unes procèdent par mesure du volume ou de la pression des gaz dégagés dans la réduction des nitrites par des réactifs convenables (chlorure d'ammonium, urée, thiourée, acide amino-sulfonique, etc...) : ce sont les méthodes gazométriques, qui se subdivisent en méthodes gazovolumétriques et manométriques. Les autres font appel à la titrimétrie générale et peuvent être divisées en cinq groupes : méthodes par oxydation, par réduction, par estérification, par diazotation et enfin méthodes acidimétriques.

I. Méthodes gazométriques.

Le principe des méthodes gazométriques consiste à détruire l'acide nitreux pour le transformer quantitativement en azote ou en oxyde azotique dont on pourra apprécier la quantité dégagée, soit par la mesure directe du volume gazeux sous la pression atmosphérique normale (gazovolumétrie), soit par la détermination de la pression exercée par un volume connu et fixe de ces mêmes gaz (manométrie).

A) GAZOVOLUMETRIE

De nombreuses réactions ont été proposées pour la décomposition de l'acide nitreux. Les sels ammoniacaux et un certain nombre de corps renfermant le groupe NH_2 peuvent donner lieu à un dégagement d'azote, tandis que quelques réducteurs transforment intégralement les nitrites en oxyde azotique. Les gaz sont recueillis, en général sur la cuve à mercure, dans une éprouvette graduée. La mesure de leur volume ne

présente aucune difficulté. Mais il faut prendre des précautions spéciales pour les isoler à l'état pur, et éviter en particulier leur mélange à l'air atmosphérique. C'est ce qui complique le mode opératoire, exigeant parfois des appareils particuliers.

1. *TRANSFORMATION EN AZOTE*

a) Urée.

Très anciennement connue, l'action de l'acide azoteux sur l'urée, que traduit la relation :

$$CO(NH_2)_2 + 2NO_2H \longrightarrow 2N_2 + CO_2 + 3H_2O$$

fut appliquée par Millon [**703**] au microdosage de l'urée. Celui-ci peut être réalisé d'une façon assez précise soit en appréciant le volume d'azote dégagé (le gaz carbonique étant absorbé par une lessive alcaline), soit en déterminant la quantité de CO_2 formé. Ce dernier procédé, réalisé par Monod et Morel [**708**], peut offrir de sérieux avantages qui le font recommander par Doublet et Lescœur [**248**].

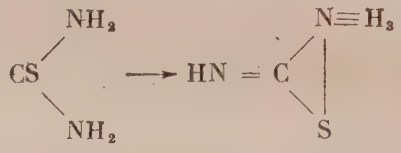
En 1888, Vivier [**992**] proposa d'utiliser l'urée pour le dosage de l'acide azoteux. Il opère à l'abri de l'air et à l'ébullition dans un ballon parcouru par un courant de gaz carbonique pur. Celui-ci est absorbé par de la potasse, et l'azote dégagé est ensuite mesuré seul, avec les précautions habituelles. 1 cc. d'azote correspond à 0,001052 gr. d'acide azoteux.

La méthode recommandée par Frankland [**322**] fut reprise avec quelques variantes par Strecker [**933**], puis par Strecker et Schartow [**934**]. La décomposition de l'acide azoteux, réalisée par le chlorure d'ammonium ou l'urée se fait à l'abri de l'air, dans un ballon relié à un nitromètre. L'azote est entraîné par du gaz carbonique que l'on prépare dans le ballon même où s'effectue la destruction.

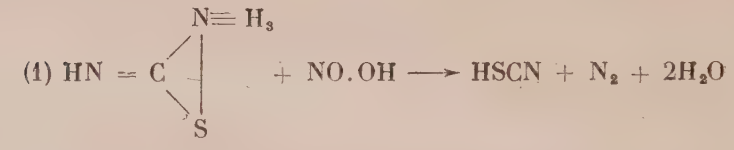
Un mode opératoire encore plus simple a été indiqué par Rein [**821**] en 1935.

b) Thiourée.

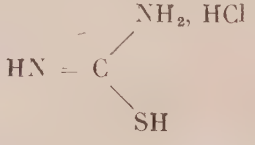
La thiourée réagit sur l'acide nitreux plus rapidement encore que l'urée. La réaction de décomposition a été étudiée par Werner [**1014**], qui a montré l'influence de l'acidité du milieu. En milieu neutre ou faiblement ionisé (ac. acétique par exemple), la thiourée répond à la formule :



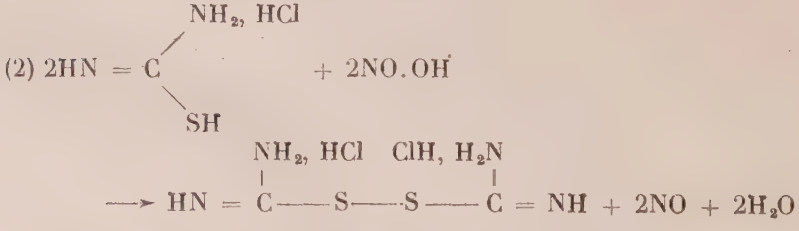
Elle est oxydée directement par l'acide azoteux suivant la réaction :



En milieu nettement acide, au contraire, et en particulier en présence d'un acide fort (HCl par exemple), la thiourée donne un sel ayant la constitution :



et l'oxydation par l'acide azoteux devient :



volume des gaz qui se dégagent reste constant, puisqu'il se forme toujours une molécule-gramme d'azote ou d'oxyde azotique pour une molécule-gramme d'acide nitreux.

C'est pourquoi Coade et Werner [**175**] ont pu mettre au point la technique du dosage gazométrique des nitrites par la thiourée. Ils opèrent dans un nitromètre en employant une prise d'essai contenant environ 1/1000 de molécule d'acide azoteux.

La méthode applicable au dosage des esters nitreux en solution alcoolique, donne des résultats tout à fait comparables à ceux que l'on obtient par les méthodes volumétriques les plus précises, et en particulier par la méthode de Rupp [**857**].

Elle offre l'avantage de n'être pas influencée par la présence des nitrates et d'être d'un emploi simple et rapide. La réaction, en effet, qui s'effectue à la température ordinaire, est totale en 45 sec. en milieu sulfurique et en 2 minutes en milieu acétique. La lecture du volume gazeux se fait toujours avec facilité.

c) Acide aminosulfonique.

Les nitrites sont détruits par l'acide aminosulfonique, suivant la réaction :

$$NO_2Na + NH_2—SO_3H \longrightarrow SO_4HNa + N_2 + H_2O$$

qui est totale et presque instantanée en solution diluée (*). Du volume d'azote dégagé, on peut déduire la teneur en acide nitreux, comme l'ont indiqué Baumgarten et Marggraff [**65**].

2. *TRANSFORMATION EN OXYDE AZOTIQUE*

La transformation de l'acide nitreux en oxyde azotique est réalisée par un certain nombre d'agents réducteurs. Ceux-ci agissent également — dans la majorité des cas — sur les ni-

(*) En ajoutant du chlorure de baryum, on obtient un précipité de sulfate de baryum qui peut servir à caractériser un nitrite, et, dans certaines conditions, à le doser par voie gravimétrique. La méthode est applicable aux nitrates, préalablement réduits en nitrites par le zinc ou le magnésium.

trates. Aussi, les procédés de dosages par cette voie sont souvent communs aux deux ions NO_2^- et NO_3^-, qu'on doit séparer par des procédés spéciaux.

a) Réduction par les sels ferreux.

L'action réductrice des sels ferreux a été appliquée pour la première fois par Pelouze [**760**] au dosage des nitrates. On peut la traduire par la relation suivante :

$$6\,Fe\,Cl_2 + 2NO_3Na + 8\,HCl \longrightarrow 3\,Fe_2Cl_6 + 2\,NaCl + 2NO + 4H_2O$$

qu'on peut écrire plus simplement :

$$NO_3^- + 3Fe^{++} + 4H^+ \longrightarrow 2H_2O + 3Fe^{+++} + 2NO$$

La méthode, primitivement titrimétrique, fut transformée par Schlösing [**875**] en méthode gazométrique. Perfectionnée par Grandeau [**368**], par Tiemann [**948**] et Schulze (*) elle a pu rentrer dans la pratique industrielle. En recueillant les gaz sur le mercure, Berthelot et André [**84**] en ont fait un procédé de dosage rigoureux. On peut l'employer pour l'analyse des nitrites en observant toutefois des précautions lors de la mise en contact avec la solution acide. La présence de carbonate ou de bicarbonate dans le nitrite n'introduit pas de différence sensible sur le volume observé.

Pour doser un mélange de nitrites et de nitrates, Strecker [**933**] mesure d'abord le volume d'azote dégagé sous l'action du chlorure d'ammonium, selon le procédé gazométrique précédemment décrit. En ajoutant ensuite du chlorure ferreux et de l'acide chlorhydrique, il dose les nitrates, le chlorure d'ammonium n'apportant aucune perturbation au dégagement d'oxyde azotique qui s'effectue dans ces conditions.

C'est sur le même principe que repose la méthode indiquée par Gawash et Wanjaschima [**350**].

(*) La technique de Schulze a été particulièrement étudiée et développée par Wulfert [**1040**].

Un autre procédé de séparation des nitrites et des nitrates est fondé sur la propriété que possèdent les sels ferreux en solution neutre ou légèrement acétique de décomposer les nitrites à l'exclusion des nitrates.

Piccini [**774**] emploie le chlorure ferreux : un premier dosage, en milieu légèrement acétique, permet d'évaluer la proportion des nitrites contenus dans le mélange. Ajoutant alors de l'acide chlorhydrique, il réalise, dans un second temps, le dosage des nitrates.

Leclère [**577**] apporte quelques modifications au procédé de Piccini. Il utilise notamment une solution de sulfate ferreux à 3-4 %.

Sautier [**865**] a décrit un appareil et un mode opératoire, basés sur le même principe. Le dégagement gazeux est réalisé à l'abri de l'air en utilisant successivement le sulfate ferreux en solution neutre et en solution sulfurique. On augmente la précision de la méthode en opérant par comparaison avec des solutions étalons.

Les sels ferreux peuvent être avantageusement remplacés par le ferrocyanure de potassium. En milieu faiblement ionisé (acétique, citrique, oxalique ou tartrique), les nitrites seuls sont quantitativement réduits à l'état de bioxyde d'azote, suivant la réaction :

$$Fe(CN)^6K_4 + NO_2K + 2CH_3COOH \longrightarrow Fe(CN)6K_3 + 2CH_3COOK + H_2O + NO$$

En opérant dans un nitromètre de Lunge, Maderna et Cofetti [**648**] dosent ainsi gazométriquement les nitrites seuls ou en présence de nitrates. La méthode, qui n'exige pas l'emploi d'acides forts, est utilisable dans de larges limites de concentration.

b) Réduction par le mercure.

Les nitrites et les nitrates, agités avec de l'acide sulfurique

en présence de mercure, sont transformés quantitativement en bioxyde d'azote :

$$2NO_2H + SO_4H_2 + 2Hg \longrightarrow 2NO + 2H_2O + SO_4Hg_2$$

$$2NO_3H + 3SO_4H_2 + 6Hg \longrightarrow 2NO + 4H_2O + 3SO_4Hg_2$$

Ces réactions, indiquées par Walter Crum [**188**], se réalisent pratiquement dans le nitromètre de Lunge [**625**]. En utilisant de l'acide sulfurique concentré (90 %), la méthode est assez précise. D'un emploi facile, elle est fréquemment choisie pour les analyses industrielles.

c) Réduction par l'acide iodhydrique.

La réduction des nitrites par l'acide iodhydrique peut donner lieu à une méthode de dosage gazométrique, proposée par Meisenheimer et Heim [**676**]. Réalisée dans un appareil spécial, sous atmosphère de gaz carbonique, elle permet une séparation quantitative des nitrates, qui seront ultérieurement réduits et dosés par une solution chlorhydrique de chlorure ferreux.

B) MANOMETRIE

Les déterminations manométriques s'effectuent suivant deux méthodes générales, respectivement indiquées par Van Slyke [**974**] et par Warburg [**1001**].

En utilisant l'un des appareils décrits par ces auteurs, Brooks et Pace [**128**] ont proposé une méthode rapide de dosage des nitrites, basée sur la transformation de ceux-ci en azote par l'acide aminosulfonique :

$$NO_2H + H_2N\text{–}SO_3H \longrightarrow SO_4H_2 + H_2O + N_2.$$

Les chlorures, les nitrates, le glucose et le saccharose n'apportent aucune perturbation.

On peut ainsi réaliser des dosages biologiques dans les humeurs ou les divers tissus. La méthode est applicable jusqu'à la concentration de 1/100.000 de nitrite de sodium.

II. Méthodes Titrimétriques.

A) METHODES PAR OXYDATION

L'oxydation quantitative des nitrites peut être réalisée par le permanganate de potassium, par l'acide chromique, par l'eau oxygénée, par les sels cériques et par les halogènes ou leurs dérivés.

1. *OXYDATION PERMANGANIQUE*

En milieu acide, le permanganate de potassium transforme régulièrement les nitrites en nitrates. Il convient cependant de remarquer que l'acide nitreux mis en liberté par un acide fort, peut se convertir partiellement en acide nitrique suivant la réaction :

$$3NO_2H \longrightarrow NO_3H + 2NO + H_2O$$

C'est pourquoi il y a avantage à opérer en liqueur très diluée, de façon à réaliser très rapidement l'oxydation permanganique. Celle-ci a lieu suivant les schémas classiques :

$$2MnO_4K = Mn_2O_7, K_2O$$

$$Mn_2O_7 + 5NO_2H \longrightarrow 5NO_3H + 2MnO$$

Pour effectuer correctement un dosage direct, on dissout l'azotite dans de l'eau très faiblement acidulée, de façon à avoir environ 1 partie de N_2O_3 dans 5.000 parties d'eau. On verse ensuite la solution titrée de permanganate jusqu'à coloration rose très faible. Puis on acidifie fortement et on continue à ajouter le caméléon jusqu'à teinte rouge persistante. La méthode est peu pratique car la fin de la réaction est très difficile à saisir.

Kinnicut et Nef [**532**] réalisent l'oxydation à chaud en présence d'un excès de permanganate qu'ils dosent en retour par une solution titrée d'acide oxalique. Feldhaus [**303**] a fait une critique de la méthode, qui ne peut donner de bons résultats

si l'on n'a soin d'opérer rapidement et en l'absence de matières organiques. C'est pourquoi Kubel [**561**] traite la solution neutre ou alcaline de nitrite, par une quantité connue et en excès de permanganate N/10. Le mélange est ensuite acidifié, puis traité par un volume équivalent d'une solution décinormale d'un sel ferreux. La décoloration se produit et il suffit de verser alors du permanganate N/10 jusqu'à coloration rose persistante, pour avoir rapidement le volume exact du caméléon ayant servi à l'oxydation du nitrite. La méthode donne de bons résultats et n'est pas sensiblement influencée par les matières organiques. La présence de ces dernières pourrait néanmoins expliquer les différences — parfois sensibles — que Vagi [**968**] a observé en la comparant aux méthodes colorimétriques. Analogue au procédé par reste, indiqué par Saint-Gilles [**861**], elle ne peut enfin convenir à des solutions trop diluées.

Une importante modification a été proposée par Lunge [**635**] qui, au lieu de verser le permanganate, fait tomber au contraire la solution diluée de nitrite (5 gr. par litre environ) goutte à goutte dans le permanganate sulfurique N/10 porté à 40°. Vers la fin du dosage, pour observer nettement la disparition de la coloration rose, il convient d'attendre 3 minutes avant d'ajouter les dernières gouttes de liqueur à titrer. Cool et John Yoe [**179**] ont chiffré les erreurs que l'on peut commettre en n'observant pas ces précautions.

Selon Busvold [**149**], la méthode de Lunge, qui a été encore modifiée par Raschig [**810**], n'est pas parfaite car il se forme de fines particules de bioxyde de manganèse qui perturbent la réaction.

Le virage est plus net et le dosage plus précis lorsqu'on opère en vase clos à l'abri de l'oxygène.

Klémenc [**534**] donne la description d'un appareil permettant, dans une atmosphère de gaz carbonique, d'effectuer l'oxydation par un excès de permanganate, dosé ensuite en retour par l'acide oxalique.

Bellucci [**71**], qui a étudié l'influence de certains ions, a montré le rôle perturbateur des fluorures, qui conduisent à la formation de dérivés manganiques (Mn^{+++}). Il recommande alors une méthode oxydoiodométrique : le permanganate en excès est mis en présence d'iodure de cadmium, et l'iode libéré dans ces conditions est dosé par le thiosulfate de sodium.

Une méthode similaire avait été déjà indiquée par Rupp [**857**] et par Kolthoff [**548**]. A 25 cc. de permanganate N/10 on ajoute 10 cc. d'une solution de nitrite de soude renfermant environ 0,05 molécule-gramme par litre, et 10 cc. d'acide sulfurique 4N. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute 5 cc. d'une solution à 10 % d'iodure de potassium. On verse alors une solution décinormale d'hyposulfite de sodium jusqu'à complète décoloration.

Les nitrites complexes peuvent être dosés par un procédé analogue. Addie et Wood [**7**] ont appliqué la méthode au dosage du potassium.

2. *OXYDATION CHROMIQUE*

L'oxydation chromique des nitrites est extrêmement facile dès la température ordinaire. La vitesse de l'oxydation dépend de la nature et de la quantité acide du mélange. C'est ainsi qu'en ajoutant 10 cc. de solution acide de composition variable, au mélange de 1 cc. de solution aqueuse N de bichromate de potassium avec 1 cc. de solution de nitrite de potassium à 2,5 %, on observe les vitesses d'oxydation suivantes :

L'oxydation est complète à la température ordinaire :

en 30 secondes avec 10 cc. de NO_3H pur
ou 10 cc. de SO_4H_2 à 50 % en volume;

en 2 minutes avec 10 cc. de NO_3H à 90 %
ou 10 cc. de SO_4H_2 à 40 % en volume;

en 3 minutes avec 10 cc. de NO_3H à 80 %
ou 10 cc. de SO_4H_2 à 30 % en volume;

en 4 minutes avec 10 cc. de NO_3H à 70 %
ou 10 cc. de SO_4H_2 à 25 % en volume;

en 5 minutes avec 10 cc. de NO_3H à 50 %
ou 10 cc. de SO_4H_2 à 20 % en volume.

Avec les dilutions d'acide phosphorique, d'acidité comparable, l'oxydation est nettement moins rapide. Elle demande plusieurs heures avec l'acide acétique pur.

Si l'on verse, sans précautions, un acide assez concentré sur une solution de nitrite additionnée de bichromate en excès, il peut y avoir perte de vapeurs nitreuses. C'est pourquoi il convient d'adopter le mode opératoire indiqué par CORDEBARD [**181**].

Dans un flacon de 100 cc. environ, à bouchon de verre rodé, on mélange : 1 cc. de solution de nitrite à doser — à 2 gr. % par exemple — et 10 cc. de solution décinormale nitrochromique.

Le flacon étant immédiatement bouché, on agite à deux ou trois reprises pendant un contact de deux à trois minutes.

A l'ouverture on ne doit constater ni vapeurs rougeâtres ni odeur nitreuse.

On détermine alors par iodométrie l'excès de bichromate n'ayant pas réagi (eau q.s.p. 200 cc., puis 0 gr. 50 de KI et, après deux minutes, q. s. de $S_2O_3Na_2$ N/10). Soit n le nombre de cc. d'hyposulfite de soude employés : 1 cc. de $Cr_2O_7K_2$ N/10 étant réduit par 3 mgr. 45 de NO_2Na ou 4 mgr., 25 de NO_2K, $(10\text{-}n) \times 3{,}45$ ou 4,25, donne le poids de nitrite, en mgr. par cc., de la solution à titrer.

Le dosage d'une solution de nitrite plus diluée, à 1 ou 2 gr. par litre par exemple, peut être effectué dans les mêmes conditions en opérant avec les solutions centinormales nitrochromiques et d'hyposulfite de Na.

La méthode est applicable au dosage des cobaltinitrites.

3. *OXYDATION PAR L'EAU OXYGÉNÉE*

Le peroxyde d'hydrogène réalise aisément l'oxydation de l'acide nitreux suivant la réaction :

$$NO_2H + H_2O_2 \longrightarrow NO_3H + H_2O$$

Riegler [**832**] en a déduit un procédé très simple de dosage gazométrique. A l'aide du nitromètre de Lunge, ou d'un appareil similaire, on détermine d'abord la quantité d'oxygène actif d'une solution d'eau oxygénée, en présence de permanganate de potassium. On recommence ensuite l'opération en introduisant dans l'appareil 30 cc. de la solution à analyser — ne contenant pas plus de 0 gr. 20 de nitrite de sodium — puis 10 cc. d'eau oxygénée dont on connaît la teneur en oxygène et on acidifie progressivement par l'acide sulfurique. En achevant de décomposer par le permanganate l'eau oxygénée qui n'a pas réagi sur le nitrite, on peut aisément, du volume d'oxygène dégagé, déduire, par différence, le volume absorbé. Chaque centimètre cube d'oxygène absorbé correspond à 0 gr. 0042 d'acide azoteux.

Busch [**147**] a appliqué la méthode au dosage simultané des nitrites et des nitrates. Dans un premier temps, on dose les *nitrites* soit par manganimétrie, selon la technique de Lunge, soit par le procédé gazométrique de Riegler. Puis on traite le mélange, porté à 70° par une solution neutre d'eau oxygénée à 3 %. En laissant couler au fond du récipient de l'acide sulfurique à 20 %, on réalise une transformation quantitative des nitrites en nitrates.

Ceux-ci sont alors précipités par une solution d'acétate de nitron, qui est l'acétate de 1-4- Diphényl-endanilino-dihydrotriazol (Busch) [**146**]. Du poids de précipité obtenu, on calcule aisément, par différence, la quantité de nitrates existant initialement dans la solution.

4. *OXYDATION PAR LES SELS DE CÉRIUM*

Les nitrites alcalins décolorent la solution jaune orangé des sels de cérium sans dégagement gazeux.

La réaction :

$$2\,(SO_4)_2Ce + NO_2Na + H_2O \longrightarrow (SO_4)_3\,Ce_2 + NO_3Na + SO_4H_2$$

est quantitative à la température ordinaire. Aussi Barbieri [**50**] l'a-t-il appliquée au dosage des nitrites. On reconnaît la fin de la réaction par la disparition de la coloration jaune de la solution, mais il est préférable d'opérer par reste, en employant un excès de sulfate cérique qu'on dose en retour iodométriquement par la méthode de Knorre [**538**]. Bennet et Harwood [**74**] utilisent comme indicateur l'Erioglaucine : on peut ainsi doser le potassium, isolé sous forme de cobaltinitrite.

Ces dosages peuvent être effectués en présence de nitrates; par contre les sels d'hydrazine et d'hydroxylamine réduisent à froid le sulfate de cérium.

5. *OXYDATION PAR LES HALOGÈNES ET LEURS DÉRIVÉS*

Rupp et Lehmann [**858**] ont indiqué une méthode basée sur l'oxydation quantitative des nitrites par le brome. Celui-ci est préparé extemporanément en mélangeant en présence d'acide sulfurique dilué, une solution de bromate de potassium N/100 et une solution de bromure de potassium à 6 %. Après un contact de trente minutes, l'excès de brome est dosé iodométriquement.

Migray [**699**] utilise comme agent d'oxydation l'hypochlorite de soude ou le bromate de potassium en solution sulfurique. Il opère en vase clos, en évitant d'ajouter un grand excès de bromate, qui est toujours titré par reste, iodométriquement (1 cc. $S_2O_3Na_2N/10 = 0$ gr. 00345 de NO_2Na) (*).

Le *chlorate de potassium* oxyde encore les nitrites suivant la réaction :

$$3\,NO_2H + ClO_3\,K \longrightarrow KCl + 3\,NO_3\,H$$

que Grützner [**384**] a appliqué à leur dosage. Il suffit en

(*) Busvold (148) a imaginé un dosage gravimétrique des nitrites basé sur le même principe. En oxydant la solution nitreuse par du bromate d'argent en présence d'acide acétique, il se forme un précipité de bromure d'argent, dont le poids permet de calculer facilement la quantité correspondante d'acide nitreux.

effet de déterminer par voie pondérale ou volumétrique la quantité de chlorure de potassium pour déduire immédiatement le taux d'acide azoteux (1 gr. AgCl = 0 gr. 9833 NO_2H et 1 cc. NO_3 Ag N/10 = 0 gr. 0142 NO_2H).

B) METHODES PAR REDUCTION

1. *RÉDUCTION EN AMMONIAQUE*

Les nitrites, comme les nitrates, peuvent être réduits en ammoniaque par l'hydrogène naissant. De nombreuses méthodes ont été proposées, qui ne diffèrent guère que par l'emploi de l'agent métallique utilisé. Bartow et Stanley [**63**] emploient l'aluminium, Arnd [**21**] préfère un alliage Cu-Zn ou Cu-Mg, en présence de chlorure de magnésium. Les meilleurs résultats sont obtenus avec l'alliage Dewarda [**226**] : on opère en milieu alcalin, après oxydation préalable des nitrites par le permanganate de potassium ou l'eau oxygénée.

L'alliage, exempt d'azoture d'aluminium, doit être finement pulvérisé, et l'alcalinité du milieu doit être choisie de façon que la réduction se fasse sans emballement ni sans lenteur exagérée. L'ammoniaque, recueillie par distillation dans un appareil de Vigreux, peut être dosée colorimétriquement par le réactif de Nessler, ou volumétriquement à l'aide d'un acide titré. Cette dernière méthode, étudiée par Cattelain [**158**], a été appliquée par Woidich [**1038**] au microdosage des nitrites et des nitrates. L'ammoniac, produit et distillé dans un appareil spécial, est recueilli et dosé dans une solution centinormale d'acide sulfurique.

D'autres agents réducteurs ont été proposés. Ainsi le chlorure titaneux permettrait, d'après Knecht [**536**], de réduire instantanément en ammoniaque les nitrates et les nitrites dissous. En réalité, la réduction est très irrégulière, et la distillation de l'ammoniac est rendue difficile en raison des soubresauts que provoque le dépôt d'acide métatitanique sur les parois des fioles chauffées.

Sussumu Miyamoto [**704**] emploie l'hydroxyde ferreux. Sa méthode repose sur les deux réactions suivantes :

$$2Fe(OH)_2 + NO_3Na + H_2O \longrightarrow 2Fe(OH)_3 + NO_2Na$$

$$6Fe(OH)_2 + NO_2Na + 5H_2O \longrightarrow 6Fe(OH)_3 + NaOH + NH_3$$

La réduction, qui demande trois ou quatre heures pour être totale, a lieu à chaud, en présence de sulfate ferreux (SO_4Fe, $7H_2O$) et de soude en solution concentrée. L'ammoniac, entraîné par un courant d'air, d'hydrogène ou d'azote, est titré par alcalimétrie.

2. *RÉDUCTION EN OXYDE AZOTIQUE*

L'acide azoteux est réduit par l'acide iodhydrique suivant la réaction :

$$(I)\ NO_2H + HI \longrightarrow H_2O + NO + \frac{1}{2} I_2$$

Quoique non spécifique, elle est fréquemment employée pour la recherche des nitrites. Bobtelsky et Kaplan [**111**], utilisant comme source d'acide iodhydrique l'iodure de cadmium en solution acétique, ont étudié sa vitesse en présence de différents sels.

Kalmann [**521**] l'a appliquée à des déterminations quantitatives en prenant comme liqueur iodhydrique une solution iodo-iodurée, exactement décolorée par le sulfite de sodium :

$$I_2 + H_2O + SO_3Na_2 \longrightarrow SO_4Na_2 + 2IH$$

Le dosage des nitrites est ainsi ramené à un simple dosage iodométrique par le thiosulfate décinormal.

Mais les nombreux chercheurs qui ont étudié la méthode n'ont pas tardé à s'apercevoir de l'inconstance des résultats, toujours erronés par excès.

Tout d'abord, la réduction de l'acide azoteux peut ne pas s'arrêter à l'oxyde azotique. Les réactions :

$$(II)\ 2NO_2H + 4IH \longrightarrow 3H_2O + N_2O + 2I_2$$

$$(III)\ 2NO_2H + 6IH \longrightarrow 4H_2O + N_2 + 3I_2$$

sont exothermiques et par conséquent possibles. Lombard [**613**] a montré que les gaz dégagés dans l'action de l'acide iodhydrique sur un nitrite ne sont pas entièrement absorbables par le sulfate ferreux. Le résidu, qui représente en moyenne 2 % du gaz total, est constitué en majeure partie par de l'azote. Cette cause d'erreur n'est pas négligeable, car, comme il ressort de l'équation III, la formation d'azote s'accompagne d'une mise en liberté d'iode qui est le triple de celle qui devrait normalement se produire d'après la réaction I. Cependant, la perturbation de beaucoup la plus importante est apportée par l'oxygène. Ce fait, signalé par Winkler [**1033**], Legler [**581**], Dienert [**233**], Lombard [**613**]; Abeledo et Kolthoff [**1**], Rao et Pandalai [**807**], Schulek et Floderer [**894**], Winograd [**1034**], Davisson [**207**], etc..., a reçu plusieurs interprétations.

Il est logique de penser que l'oxyde azotique, fixant l'oxygène dissous dans la solution ou placé à son contact immédiat se transforme en peroxyde d'azote qui s'hydrolyse aussitôt suivant la réaction :

$$2NO_2 + H_2O \longrightarrow NO_2H + NO_3H.$$

S'il en était ainsi, comme le fait remarquer Lombard [**613**], une molécule d'acide azoteux qui aurait réagi sur l'iodure donnerait, après sa transformation en NO, puis en NO_2, une demi-molécule de NO_2H, laquelle ne donnerait plus dans une deuxième phase qu'un quart de molécule, puis un huitième, etc... Si bien que la quantité maxima d'iode qui serait mise en liberté, dans les conditions les plus favorables ne serait pas supérieure à la somme des termes de la progression géométrique suivante :

$$1 + \frac{1}{2} + \frac{1}{4} + \frac{1}{8} + \ldots\ldots\ldots + \left(\frac{1}{2}\right)^n$$

Par suite, la quantité d'iode libérée serait au plus égale au double de celle qui correspondrait à l'acide azoteux réel. Or, l'expérience montre qu'il faut employer des quantités d'hyposulfite de soude beaucoup plus importantes, pouvant être vingt fois supérieures à la quantité théorique.

Il est aisé d'autre part d'observer, que l'iode décoloré par l'hyposulfite de soude réapparaît assez rapidement en surface, traduisant ainsi l'intervention probable de l'oxygène atmosphérique. Celui-ci pourrait conduire à une régénération intégrale de l'acide nitreux, selon la réaction :

$$2NO + O + H_2O \longrightarrow 2NO_2H$$

qui, d'après Diénert [**233**], est catalysée par la lumière et accélérée par la chaleur.

Il convient donc d'opérer à l'abri de l'air. De nombreuses méthodes ont été proposées à cet effet. Winkler [**1033**] provoque un dégagement de gaz carbonique, en projetant du bicarbonate de sodium au sein du liquide acide où s'effectue le dosage.

On obtient de meilleurs résultats en employant une source extérieure de gaz carbonique.

Diénert [**233**] fait barboter CO_2 dans un premier flacon contenant une solution aqueuse à 4 % d'iodure de potassium; puis dans un deuxième flacon contenant 10 cc. d'acide sulfurique normal; puis dans un troisième flacon contenant le nitrite à doser. Après quinze minutes de courant gazeux, tout l'air a été chassé de l'appareil. En abaissant le tube de sortie du gaz du premier flacon on fait passer la solution d'iodure dans le second, sous la simple pression de CO_2. Par une manœuvre identique, on fait passer le mélange $IK + SO_4H_2$ dans le troisième flacon.

On voit apparaître instantanément la coloration jaune de l'iode. A l'aide d'une ampoule à brome, on introduit alors 10 cc. d'une solution de bicarbonate d'ammoniaque à 20 % : le milieu est alcalinisé et toute réaction sur l'iodure arrêtée. On peut alors doser l'iode libre sans précautions spéciales, par une solution titrée d'acide arsénieux.

Pandalaï et Rao [**750**], utilisant encore un courant de gaz carbonique et dosant l'iode par le thiosulfate de sodium, réalisent avec précision des microdosages de nitrites. La méthode,

exposée avec quelques détails techniques par Rao et Pandalaï [**807**], permet de doser des fractions de milligrammes de nitrite avec une erreur ne dépassant pas 0,7 %.

Schulek et Floderer [**894**] préparent le gaz carbonique par action de l'acide chlorhydrique sur le marbre, et le purifient en le faisant passer successivement dans deux flacons laveurs contenant le premier une solution à 5 % de bicarbonate de potassium, le second une solution décinormale de nitrate d'argent. En outre, leur solution d'essai est tamponnée par le borax.

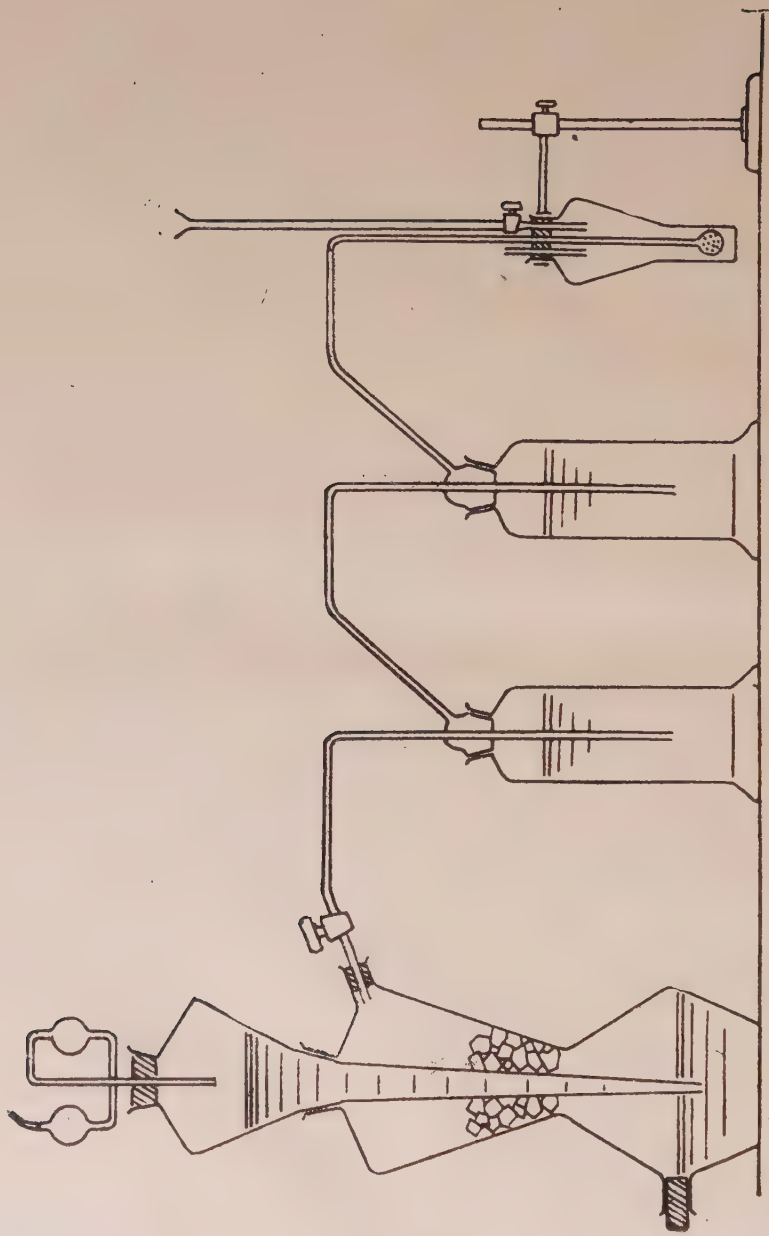
Méthode personnelle.

Nous avons essayé, de notre côté, d'appliquer à des fins analytiques la réaction que donnent, en milieu acide, les iodures et les nitrites, et avons déjà montré [**102**] qu'on peut aisément doser les premiers à l'aide des seconds.

Le dosage des nitrites par l'acide iodhydrique est, par contre, plus délicat, car il faut éviter l'action perturbatrice de l'oxygène. On peut cependant le réaliser très simplement par le procédé suivant, qui nous a toujours donné entière satisfaction.

Dix à vingt centimètres cubes de la solution à doser — renfermant en moyenne 10 mgr. de N_2O_3 sont introduits avec 3 cc. d'une solution d'iodure de potassium à 5 % et quelques gouttes d'empois d'amidon dans un récipient en verre Pyrex, ayant une capacité de 200 cc. et la forme générale d'un barboteur Cloez. Celui-ci est fermé par un disque mince de liège ou de caoutchouc, percé de trois trous. Le premier livre passage au tube adducteur de gaz carbonique qui, terminé par un renflement flanqué de petits orifices, doit arriver aussi près que possible du fond de l'appareil. Une burette graduée au 1/20 cc. et montée sur le support même où est fixé le barboteur, peut être introduite dans le second jusqu'à quelques millimètres du robinet. Le troisième trou permet l'évacuation du gaz carbonique et l'introduction éventuelle des réactifs.

L'anhydride carbonique est préparé dans un appareil de Kipp par action de l'acide chlorhydrique au 1/4 sur du marbre bien



Appareil permettant le dosage titrimétrique rapide du Nitrite de Sodium par iodométrie.

blanc. Il est purifié par passage successif dans deux flacons laveurs contenant le premier une solution saturée de bicarbonate de potassium, le second une solution à 5 % de nitrate d'argent.

Après un barbotage de cinq minutes environ à allure modérée, on verse lentement, à l'aide d'un tube effilé qu'on introduit largement dans l'orifice pratiqué à cet effet, quelques gouttes d'acide phosphorique ou quelques cc. d'acide sulfurique normal.

On voit immédiatement apparaître la coloration bleue que donne l'iode libre avec l'empois, coloration qui se répand dans toute la masse par suite de l'agitation permanente qu'entretient le dégagement gazeux. Sans interrompre ce dégagement, on descend alors la burette de façon que son extrémité traverse le bouchon fermant l'appareil et on verse goutte à goutte la solution titrée d'hyposulfite de soude jusqu'à décoloration totale de l'empois.

Comme liqueur titrée, on peut employer des solutions décinormales ou centinormales, mais il est plus commode d'utiliser des solutions N/69 ou N/38 dont chaque cc. correspond respectivement à 1 mgr. de nitrite de sodium ou de N_2O_3.

Par suite de la grande densité du gaz carbonique, l'atmosphère se maintient inerte pendant toute la durée de l'expérience, qui peut être effectuée en moins de dix minutes.

Le nettoyage de l'appareil est très facile à réaliser. Il est bon simplement, après chaque dosage, de plonger quelques instants le tube adducteur de gaz carbonique, dans une solution saturée de bicarbonate de potassium.

Les résultats obtenus par cette méthode sont approchés à moins de 3 %.

Pour avoir des chiffres plus précis, il faut employer des liqueurs rigoureusement privées d'air. Le mélange à doser est soumis au préalable à l'action du vide jusqu'à cessation de tout dégagement gazeux. On peut faire suivre le même traitement à l'acide sulfurique et à la solution titrée d'hyposulfite qu'il suffit cependant de préparer avec de l'eau distillée bouillie.

La méthode devient alors très précise et permet de doser correctement — en s'aidant de la microburette — moins d'un dixième de milligramme de nitrite de sodium.

C) METHODES PAR ESTERIFICATION

L'acide nitreux donne avec les monoalcools des esters souvent volatils (l'ester méthylique bout à —12°) dont la vitesse de formation atteint presque celle d'un véritable sel.

Fischer et Steinbach [**311**] ont mis à profit cette propriété pour effectuer la séparation et le dosage des nitrites et des nitrates.

Si l'on ajoute goutte à goutte à de l'alcool méthylique acidifié par l'acide sulfurique, une solution de nitrite ou un mélange de nitrite et de nitrate, et si l'on fait passer en même temps dans la solution un courant d'air ou de gaz carbonique, l'ester méthylique, qui se forme presque instantanément, est entraîné par le courant gazeux. On sépare ainsi facilement l'acide nitreux.

Le nitrate peut être dosé par réduction en ammoniaque ou par précipitation à l'état de nitrate de nitron.

La méthode se prête à un dosage alcalimétrique : on déplace le nitrite par une quantité connue d'acide sulfurique titré. On ajoute ensuite goutte à goutte l'alcool méthylique, et l'on entraîne le nitrite de méthyle par un courant d'air. Il suffit de doser par alcalimétrie l'acide sulfurique en excès pour connaître, par différence, la quantité d'acide nitreux estérifié.

On peut encore doser colorimétriquement l'ester méthylique obtenu.

Schaferstein [**872**] réalise cette opération en faisant absorber le méthyl-nitrite par le réactif de Bernoulli (chlorhydrate d'α-naphtylamine + acide sulfanilique + acide tartrique). Avec le colorimètre à échelle [**82**] on obtient des résultats très rapides mais un peu plus faibles que ceux fournis par les méthodes se plaçant à l'abri de l'air.

Fischer et Shmidt [**309**] ont encore indiqué un procédé iodométrique. L'ester méthylique, maintenu à pH = 2-4, et entraîné par un courant de CO_2 est recueilli dans une solution d'iodure de potassium acidulée par l'acide sulfurique. Au bout de trois quarts d'heure, la totalité de l'oxyde azotique ayant été chassée on titre l'iode libéré par le thiosulfate de sodium.

Cette méthode est applicable en présence de sels ammoniacaux, d'urée, de sulfocyanate, chlorate, iodate, bromure, formiate, oxalate, tartrate... Par contre, l'hydroxylamine, l'hydrazine, les sels d'aniline, les bromates, sulfites, permanganates, ferrocyanures, l'entravent considérablement, car leur vitesse de réaction est supérieure à la vitesse d'estérification de l'acide nitreux.

D) METHODES PAR DIAZOTATION

Dans certaines conditions, la diazotation de l'aniline par l'acide nitreux peut être quantitative et servir de base à une méthode de dosage des nitrites.

Proposée par Green et Rideal [**374**], qui utilisent comme réactif indicateur l'iodure de potassium amidonné, cette méthode nécessite un dosage préalable grossier qui peut être fait par l'aniline elle-même ou par le permanganate de potassium.

La diazotation a lieu à 0° en versant lentement la solution de nitrite dans une solution sulfurique d'aniline en présence de glace. Quand toute l'aniline est convertie en sulfate de diazobenzène, le moindre excès d'acide nitreux colore en bleu le réactif indicateur. Celui-ci ne peut être employé que comme indicateur externe, car la diazotation de l'aniline est loin d'être instantanée.

La méthode a été appliquée au dosage industriel des nitrites par Green et Evershed [**372**]. Leur solution normale d'aniline est obtenue en traitant 93 gr. d'aniline par 450 cc. d'acide chlorhydrique pur, et complétant à 1.000 cc. avec de l'eau distillée. Le nitrite à doser, dissous dans un volume convenable d'eau distillée est ajouté goutte à goutte à 25 cc.

de cette liqueur normale, refroidie à 0°, jusqu'à ce qu'une goutte du mélange colore en bleu l'iodure de potassium amidonné. L'aniline s'étant transformée quantitativement en chlorure de diazobenzène, il est aisé de calculer le taux d'acide nitreux contenu dans le volume de solution employée.

E) METHODE ACIDIMETRIQUE

Le chlorhydrate d'hydroxylamine décompose le nitrite de sodium suivant la réaction :

$$NO_2Na + NH_2OH, HCl \longrightarrow Na\,Cl + 2\,H_2O + N_2O$$

En dosant par une liqueur alcaline titrée, l'acide chlorhydrique fixé à l'hydroxylamine avant et après la réaction, on peut ainsi déterminer très simplement la quantité de nitrite contenue dans la prise d'essai.

Cette méthode, due à Ssanin [**920**], peut être réalisée pratiquement comme suit :

On dissout 5 grs de nitrite dans un litre d'eau distillée, et on prélève 20 cc. de cette solution qu'on traite par 20 cc. d'une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine, préalablement titrée par la soude décinormale en présence de phtaléine du phénol. On chauffe 7 à 8 minutes jusqu'à cessation de tout dégagement gazeux. On refroidit et on titre à nouveau par la soude N/10.

***

Telles sont, brièvement résumées, les principales méthodes qui ont été proposées pour le dosage des nitrites. Leur exposé, sans doute incomplet, montre l'importance considérable prise par le nitrite de sodium qui est, de tous ces sels, le plus largement utilisé.

Certaines techniques auraient peut-être mérité un plus grand développement. Nous pensons toutefois avoir suffisamment souligné les méthodes essentielles qui peuvent être appliquées à la recherche ou aux dosages toxicologiques. Nous n'hésiterons pas, d'ailleurs, à les décrire avec quelques détails au cours de l'étude de l'action pharmacodynamique ou toxicologique du nitrite de sodium que nous allons maintenant aborder.

DEUXIEME PARTIE

PHARMACODYNAMIE

Quinze ans d'expériences de tout genre, soit dans mon laboratoire, soit au lit du malade, me permettent d'affirmer que la manière d'agir des médicaments et des poisons est la même sur l'homme et sur les animaux. Ma certitude est telle à cet égard, que je n'hésite point à essayer sur moi-même les substances que j'ai reconnues innocentes sur les animaux. Je ne conseillerais à personne de faire l'expérience en sens inverse.

F. MAGENDIE.

CHAPITRE V

Action pharmacodynamique du Nitrite de sodium

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

Le nitrite de sodium doit au groupement NO_2 qu'il renferme ses propriétés pharmacodynamiques, communes d'une part aux nitrites proprement dits, dérivés de l'acide azoteux NO_2H, renfermant le groupement NO_2 fixé soit sur un métal soit sur un alcool (esters nitreux), d'autre part aux esters de l'acide azotique ou nitrique NO_3H et d'alcools (Richaud et Hazard) [**825**].

§ 1er. — ACTION SUR LE CŒUR ET LA PRESSION ARTÉRIELLE

L'administration de nitrite de sodium détermine d'une manière constante un abaissement de la pression artérielle.

Selon Dossin [**247**] l'injection intraveineuse de nitrite de sodium, à la dose d'un centigramme par kilogramme d'animal, n'a guère d'influence sur la pression sanguine.

Cependant, nous avons pu constater que parfois l'injection intraveineuse de 2,5 mgr. par kilog. est suivie d'une chute de pression nette et persistante (fig. I). La chute de pression débute quelques secondes après l'injection et en 2 à 3 minutes la pression se stabilise à un niveau bien inférieur à celui qu'elle atteignait auparavant.

A cette dose, la durée de l'hypotension obtenue n'est pas très longue : 8 à 10 minutes après l'injection, la pression remonte graduellement et progressivement, mais, cependant, une heure après l'injection, elle n'est pas encore revenue à sa valeur normale.

Avec des doses plus fortes, l'hypotension est naturellement plus marquée et plus durable.

Si l'on administre le nitrite de sodium non plus par voie intraveineuse, mais par voie stomacale, au moyen d'une sonde œsophagienne, on obtient des phénomènes de même ordre. Ainsi l'ingestion par sonde de 100 mgr. par kilo de nitrite de sodium, en solution dans 150 cc. d'eau, est suivie (fig. II), après quelques secondes, d'une chute lente et progressive de la pression artérielle qui se fixe à un niveau notablement abaissé, pendant une heure à une heure et demie environ.

L'hypotension déclenchée par le nitrite de sodium s'accompagne d'accélération cardiaque. En effet, la chute de la pression générale entraîne, par l'anémie bulbaire qu'elle produit, une diminution de l'excitabilité du centre vagal cardio-modérateur bulbaire et l'accélération cardiaque; de plus, la sensibilité des zones baro-sensibles sino-carotidienne et cardio-aortique doit également entrer en jeu. On sait, en effet, depuis les travaux de Heymans, Bouckaert et Dautrebande [**450**], que la région des sinus carotidiens et la zone cardio-aortique sont le point de départ de réflexes circulatoires qui règlent en particulier le tonus cardio-inhibiteur. Toute hypotension intrasinusienne provoque par voie réflexe une accélération cardiaque; toute hypertension déclenche au contraire une bradycardie.

Ainsi l'administration de nitrite de sodium provoque par l'hypotension qu'elle déclenche une accélération cardiaque, à la fois par action centrale sous l'influence de l'anémie et par action réflexe (*).

(*) Il convient de noter cependant que l'injection dans une carotide commune de nitrite de sodium, provoque un ralentissement cardiaque notable; le nitrite de sodium peut donc déterminer, lorsqu'il agit à une concentration suffisante au niveau de zones sensibles, de la bradycardie par voie réflexe.

Hug [488] a signalé que l'administration successive de doses identiques de nitrite de sodium à un même animal n'est pas suivie d'effets superposables et que l'injection d'une deuxième dose quelques instants après une dose identique peut ne déclencher qu'un effet vaso-dilatateur plus faible; nous avons pu faire des constatations de même ordre : c'est ainsi que la figure III montre les effets de l'administration par sonde œsophagienne de 100 mgr. par kilo de nitrite de sodium, 40 minutes après une première ingestion de la même dose; la chute de pression déclenchée par la seconde dose (fig. II) est beaucoup moins marquée que celle obtenue avec la première (fig. III).

Lorsque la dose administrée à l'animal atteint la dose léthale, on observe les phénomènes suivants : la pression artérielle après s'être maintenue pendant plus ou moins longtemps en palier, s'abaisse à nouveau graduellement; la respiration, qui présente d'abord, comme nous le verrons, une accélération à la suite d'administration de nitrite de sodium, se ralentit, en même temps que la tachycardie initiale fait place à un ralentissement cardiaque de plus en plus prononcé (*). Enfin, la respiration présente une apnée parfois coupée de quelques mouvements profonds, les battements cardiaques deviennent irréguliers, puis s'arrêtent (fig. IV).

***

Le mécanisme de la chute de pression observée à la suite d'administration de nitrite de sodium a fait l'objet de nombreux travaux.

En effet, l'action hypotensive du nitrite pourrait reconnaître comme cause, soit une diminution de l'activité cardiaque, soit une action vaso-dilatatoire périphérique au niveau des vaisseaux.

(*) L'injection d'une forte dose de nitrite vers les centres d'un chien à carotides énervées et à nerfs cardio-aortiques sectionnés provoque une bradycardie intense par excitation directe du centre cardio-inhibiteur; le ralentissement cardiaque que l'on observe, à la phase terminale de l'intoxication par le nitrite de sodium, reconnaît ainsi une cause centrale.

Le cœur pourrait déterminer l'hypotension observée, soit par ralentissement de son rythme, soit par diminution de la force systolique. Or, nous avons vu que, chez le chien, on constate que loin de se ralentir après administration de nitrite de sodium, le cœur présente une tachycardie nette. On ne peut donc invoquer la modification du rythme cardiaque pour expliquer l'hypotension observée.

Les expériences réalisées par plusieurs auteurs pour étudier l'action du nitrite de sodium sur le cœur lui-même, dans des expériences sur le cœur isolé maintenu en service par perfusion, ont montré que le premier effet de l'action du nitrite de sodium sur le cœur isolé est de produire un renforcement des contractions, sans modification de leur nombre; cette action ne peut donc rendre compte de la chute de pression observée chez l'animal entier.

Il convient de noter que lorsque le cœur a été irrigué pendant un certain temps avec le nitrite, ses pulsations se ralentissent; le nitrite possède donc une action dépressive sur le cœur, mais à doses fortes et prolongées, correspondant aux doses léthales chez l'animal entier.

Ainsi l'action hypotensive du nitrite de sodium reconnaît pour cause une vaso-dilatation périphérique.

L'action vaso-dilatatrice des nitrites a été étudiée par un grand nombre d'auteurs, au moyen de techniques variées, dont Cuny [**189**] a fourni une étude bibliographique très soignée : calibre des vaisseaux, perte de tonus des segments musculaires, modification de débit veineux, méthode de Nolf dite des trois manomètres, perfusions, pléthysmographie de viscères et pléthysmographie des fosses nasales.

De l'ensemble de ces travaux, il ressort que la vaso-dilatation provoquée par le nitrite de sodium est incontestable et que l'action du nitrite sur les vaisseaux s'exerce indépendamment du système nerveux central.

Pour notre part, nous avons étudié deux points particuliers de l'action pharmacodynamique du nitrite de sodium :

d'une part l'effet de l'administration du sel sur le volume de la rate, d'autre part son influence sur la réponse vaso-constrictrice provoquée par l'injection intraveineuse d'adrénaline.

a) Action du nitrite de sodium sur le volume de la rate.

On a observé, après administration du nitrite de sodium, une vaso-dilatation dans tous les territoires envisagés. Pick [**776**], en 1899, a souligné la prédominance de cette vaso-dilatation dans les territoires céphalique et abdominal.

Les viscères abdominaux possèdent une capacité d'emmagasinement de sang considérable et leur valeur à ce point de vue est grande dans la régulation de la pression artérielle.

Or, François Franck [**320**], dès 1891, avait déjà observé, avec le nitrite d'amyle, un léger resserrement du rein et souvent de la rate. Cuny (loc. cit.), avec de faibles doses de trinitrine, a également observé une diminution du volume de la rate.

Chez le chien chloralosé, dont on enregistrait la pression artérielle et la respiration, nous avons étudié le volume du rein et de la rate.

On constate que l'injection intraveineuse d'une dose faible de nitrite de sodium (2,5 mgr. par kilog.) est immédiatement suivie d'une augmentation légère mais nette du volume rénal, alors même que la pression artérielle ne manifeste qu'une baisse extrêmement minime. Par contre, après quelques instants, le volume de la rate présente une diminution considérable qui persiste longtemps, mais cependant s'atténue progressivement.

Au moment où la rate commence à diminuer de volume, le rein présente également une vaso-constriction légère et fugace (fig. V).

Ainsi la rate, sous l'influence du nitrite de sodium, ne présente pas d'augmentation de volume qui traduirait une vaso-dilatation; bien au contraire, elle offre à considérer une vaso-constriction nette et prolongée.

Or, on sait depuis les travaux de Barcroft et de Léon Binet que, sous l'influence de divers facteurs physio-pathologiques, la rate subit une diminution de volume qui a pour résultat de lancer dans la circulation générale le sang qu'elle contient normalement et ainsi d'apporter en particulier à l'organisme qui lutte, un supplément de globules rouges immédiatement utilisables pour l'hématose.

Le nitrite de sodium provoquant une anoxémie, la contraction splénique a pour résultat de mettre à la disposition de l'organisme des hématies : par exemple, dans l'une de nos expériences, le nombre des globules rouges était de 4.840.000 par mm^3 avant administration de nitrite de sodium et de 5.480.000, dix-huit minutes après injection intraveineuse de 2,5 mgr./kg. du sel.

La vaso-contraction splénique qui s'oppose à la vaso-dilatation générale sous l'influence du nitrite de sodium apparaît donc comme un moyen de défense contre l'anoxémie.

***

Il nous a paru intéressant de rechercher le mécanisme de cette vaso-constriction splénique déclenchée par le nitrite de sodium.

Nous avons constaté que, *chez le chien bi-surrénalectomisé*, l'administration du nitrite de sodium ne provoque plus de constriction brutale de la rate; celle-ci suit passivement la pression qui s'abaisse fortement, même pour une dose très faible de sel, telle que 2,5 mgr. par kilog. (fig. VI).

Il nous paraît donc que la vaso-constriction constatée au niveau de la rate, après administration intraveineuse de nitrite de sodium, reconnaît pour cause une décharge d'adrénaline par les capsules surrénales.

b) Action du nitrite de sodium sur l'effet hypertenseur de l'adrénaline.

Si l'on s'accorde pour admettre que l'action du nitrite de sodium est essentiellement périphérique, il reste à savoir si elle

s'exerce sur les ganglions, sur les terminaisons nerveuses ou sur la musculature vasculaire elle-même (Cuny [loc. cit.]).

D'après Pilcher et Sollmann [**780**], les nitrites provoquent encore de la vaso-dilatation après dégénérescence ganglionnaire et doivent ainsi être considérés comme affectant la jonction myoneurale ou la substance même du muscle.

D'autre part, s'il est certain que l'adrénaline engendre la vaso-constriction essentiellement par action périphérique, on admet qu'elle agit en se fixant non point sur le muscle lisse ou sur la terminaison même des fibres sympathiques, mais sur la substance d'union interposée au nerf et à l'élément cellulaire, la « myoraljonction » d'Eliot. (Tournade [**957**].)

Nous avons recherché les modifications que l'administration de nitrite de sodium entraîne sur l'action vaso-constrictrice de l'adrénaline.

Nos expériences ont été réalisées sur le chien chloralosé, à nerfs pneumogastriques intacts ou sectionnés au cou, dont on enregistrait la respiration et la pression carotidienne ou fémorale.

En administrant à l'animal, avant et après injection intraveineuse de 2,5 mgr. par kilog. de nitrite de sodium, des doses intraveineuses d'adrénaline (1/400 mgr. par kilog.) qui, chez l'animal normal, provoquent un effet vaso-constricteur net (fig. VII), nous avons vu qu'après l'administration de nitrite de sodium on observe une diminution manifeste de cet effet vaso-constricteur (fig. VIII).

Il ne semble pas que l'on puisse rapporter cette diminution de l'effet vaso-constricteur adrénalinique à un état de choc, que l'on sait diminuer notablement les effets de l'injection intraveineuse d'adrénaline, la chute de pression provoquée dans nos expériences par l'administration de nitrite de sodium n'étant pas, à dessein, très intense.

Par contre, il nous semble que l'on peut rapporter cette diminution de l'effet hypertenseur de l'adrénaline, d'une part à l'abaissement de la réserve alcaline et d'autre part à l'anoxémie que provoque le nitrite.

En effet, on sait, depuis les travaux de Tiffeneau, Jeanne Levy et Broun [**952**], d'une part, que la diminution de la réserve alcaline chez le chien affaiblit l'action hypertensive de divers poisons sympathomimétiques, en particulier de l'adrénaline, et, d'autre part, que l'anoxémie entraîne également une diminution des effets cardio-vasculaires de l'adrénaline. (Hermann et Jourdan [**430**], Grandpierre et Franck [**369**].)

***

§ 2. — ACTION SUR LA RESPIRATION

L'administration de nitrite de sodium déclenche, en même temps qu'une chute de la pression artérielle, une augmentation de plus ou moins longue durée de la fréquence et parfois de l'amplitude respiratoire.

On sait, depuis les travaux de Heymans et de ses collaborateurs [**451, 448, 450, 447**], que les zones cardio-aortiques et sino-carotidiennes sont le point de départ de réflexes qui règlent, par l'intermédiaire des nerfs cardio-dépresseurs aortiques et des nerfs sino-carotidiens, la fréquence et l'amplitude des mouvements respiratoires, donc de la ventilation pulmonaire, réflexes en rapport avec les modifications de la pression artérielle : toute hypotension au niveau des zones vaso-sensibles reflexogènes provoque une stimulation réflexe du centre respiratoire, toute hypertension dans ce domaine détermine, au contraire, une inhibition réflexe de l'activité du centre respiratoire.

Ainsi, l'augmentation de la ventilation pulmonaire observée après administration de nitrite de sodium peut reconnaître pour cause, dans une certaine mesure, l'excitation réflexe du centre respiratoire à la suite de la baisse de la pression provoquée par le sel. Mais cette augmentation de la ventilation est le plus souvent fugace et ne persiste pas aussi longtemps que l'hypotension.

Or, le nitrite de sodium possède une action excitante directe sur les terminaisons chimio-sensibles du sinus carotidien (Heymans, Bouckaert et Dautrebande). C'est ainsi que si l'on injecte une faible dose de nitrite de sodium directement dans une carotide primitive dont tous les vaisseaux, à l'exception de l'artère linguale, sont liés, et dont l'innervation est intacte de façon à faire agir le sel au niveau des terminaisons chimio-sensibles du sinus carotidien, on détermine une nette hyperpnée.

Par contre, si l'on injecte la même dose de nitrites dans une carotide commune *énervée* dont on a lié la carotide externe, tout en respectant la carotide interne et l'artère occipitale, cette injection, dirigée directement vers les centres, ne détermine plus ni hyperpnée ni ralentissement cardiaque.

Ainsi, l'augmentation de la fréquence respiratoire déclenchée par administration de nitrite de sodium reconnaît pour cause une action réflexe à point de départ sino-carotidien. Il vient sans aucun doute s'y ajouter l'effet hyperpnéisant de l'anoxémie qu'entraîne le nitrite de sodium.

⁂

§ 3. — ACTIONS SECONDAIRES

L'administration de nitrite de sodium entraîne un certain nombre d'actions secondaires plus ou moins marquées.

Par suite de la vaso-dilatation des vaisseaux cutanés; la *température* s'abaisse quelque peu, en même temps que la *sécrétion sudorale* augmente légèrement.

Au niveau des *reins*, le nitrite provoque parfois une augmentation de la diurèse, mais cet effet est inconstant. Ces modifications de l'élimination urinaire sont en relation avec les variations de calibre des vaisseaux rénaux : une faible dose de nitrite dilate ceux-ci pourvu que leur diamètre ne soit pas tel que la sécrétion maxima d'urine ait déjà lieu. Mais si le calibre des vaisseaux rénaux correspond à l'optimum de sé-

crétion, les nitrites font baisser la pression, en raison de la chute de la pression sanguine.

De fortes doses de nitrite diminuent toujours la sécrétion urinaire et peuvent même entraîner l'anurie, par suite de l'abaissement intense de la pression artérielle.

Au niveau de l'*intestin*, la paralysie des muscles lisses, qui s'exerce là, aussi bien que dans les vaisseaux, tend à diminuer les mouvements.

Sur le muscle strié, l'action paralysante des nitrites est beaucoup moindre que sur les muscles lisses. Cependant, Hazard [**421, 422**], comparant par des mesures chronaximétriques, l'action du nitrite de sodium sur la fibre striée du muscle gastrocnémien de grenouille (muscle strié) et sur la fibre lisse du pied d'escargot a vu que la première est plus sensible que la seconde.

***

Ainsi l'administration de nitrite de sodium entraîne diverses actions pharmacodynamiques dont la plus apparente est une vaso-dilatation généralisée à presque tous les territoires de l'organisme.

Ces actions ont été à la base de certains emplois thérapeutiques du sel et permettent d'expliquer certaines des manifestations observées au cours des intoxications expérimentales.

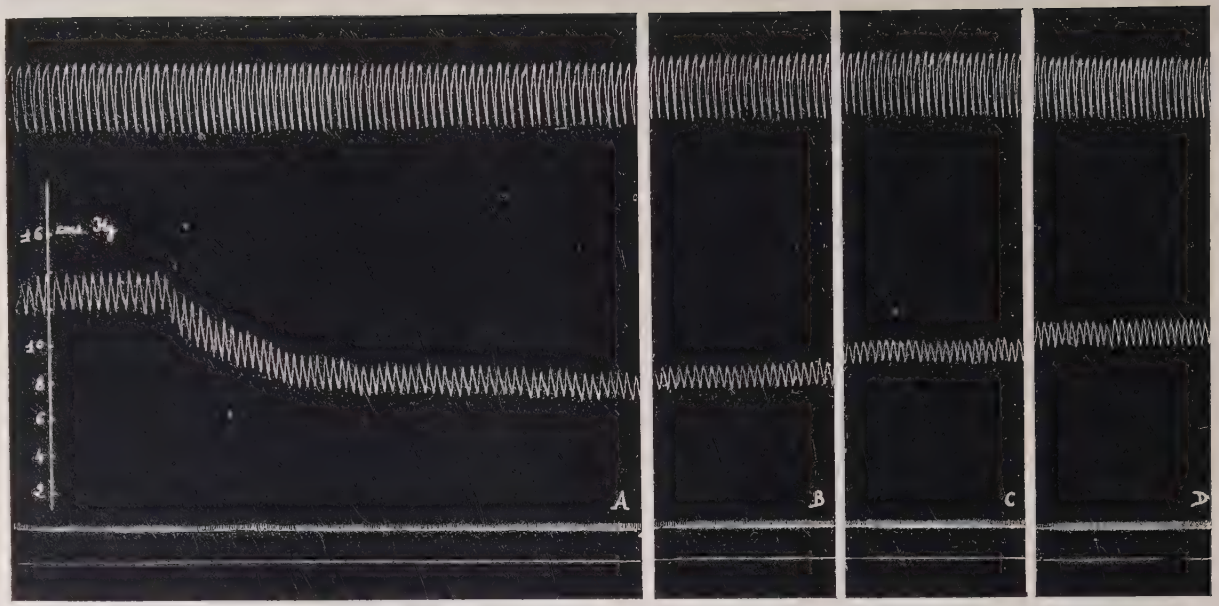


FIG. I.

11 mai 1944.

Chien ♂ de 19,100 kilos, anesthésié au chloralose (0,10 gr. par kilo).

De haut en bas : Inscription de la respiration au moyen d'un pneumographe de TOURNADE;
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de LUDWIG;
Temps en secondes;
Signal électromagnétique de DEPREZ.

A. Injection intraveineuse de 2,5 mgr. par kilo de nitrite de sodium;
Baisse progressive de la pression artérielle, légère augmentation de la fréquence respiratoire.

B. 9 minutes après injection.

C. 35 minutes après injection.

D. 50 minutes après injection.

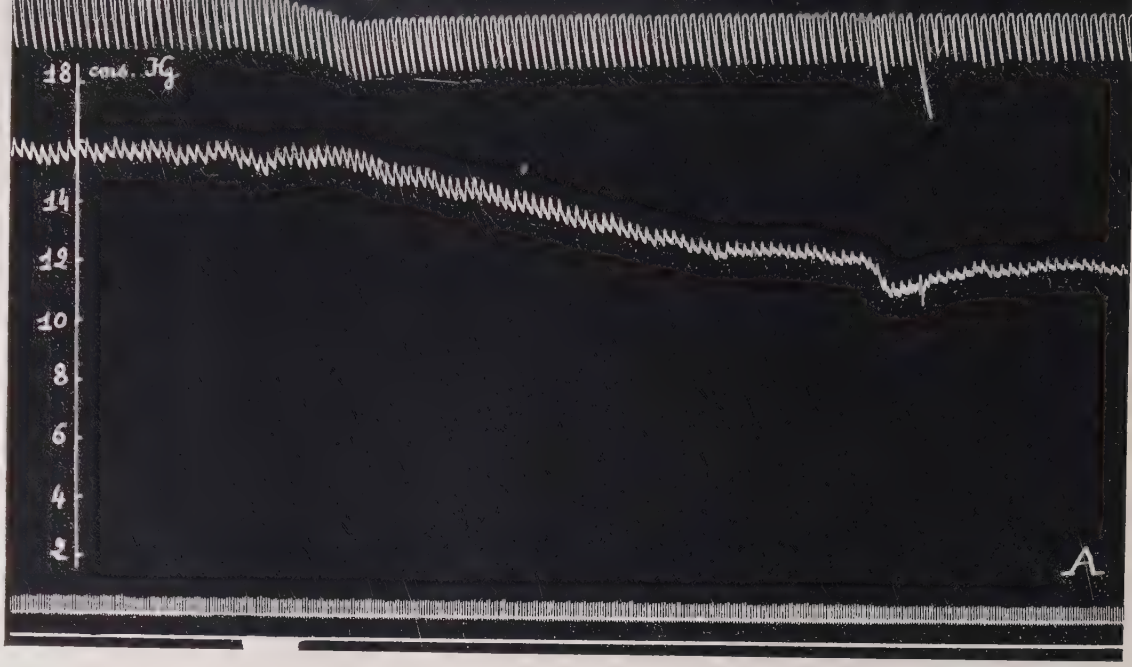


FIG. II.

28 avril 1943.

Chien ♂ de 10 kilos, anesthésié au chloralose (0,10 gr. par kilo).

De haut en bas : Inscription des mouvements respiratoires au moyen d'un pneumographe de Paul BERT;

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de LUDWIG;

Temps en secondes;

Signal électromagnétique de DEPRETZ.

A. Ingestion, par sonde œsophagienne, de 0,10 gr. par kilo de nitrite de sodium, dans 150 cc. d'eau : baisse progressive de la pression artérielle; accélération respiratoire légère.

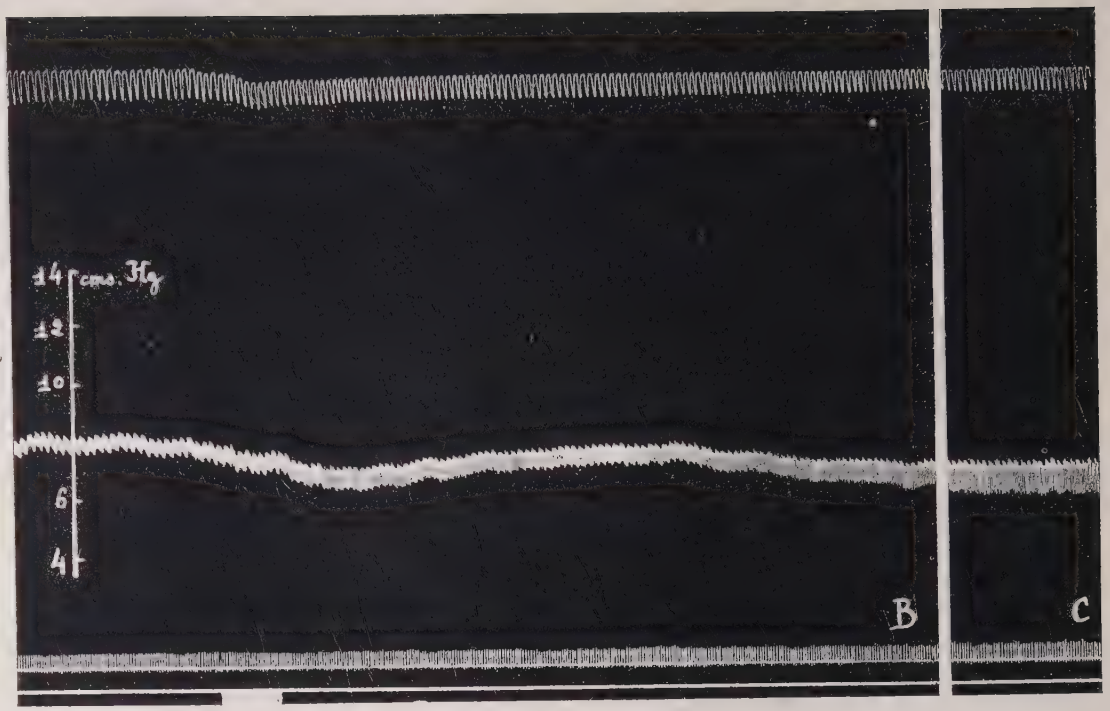


Fig. III.

Même animal.

B. 40 minutes après la première ingestion : administration par sonde œsophagienne de 0,10 gr. par kilo de nitrite de sodium dans 150 cc. d'eau.

C. 9 minutes après la seconde ingestion.

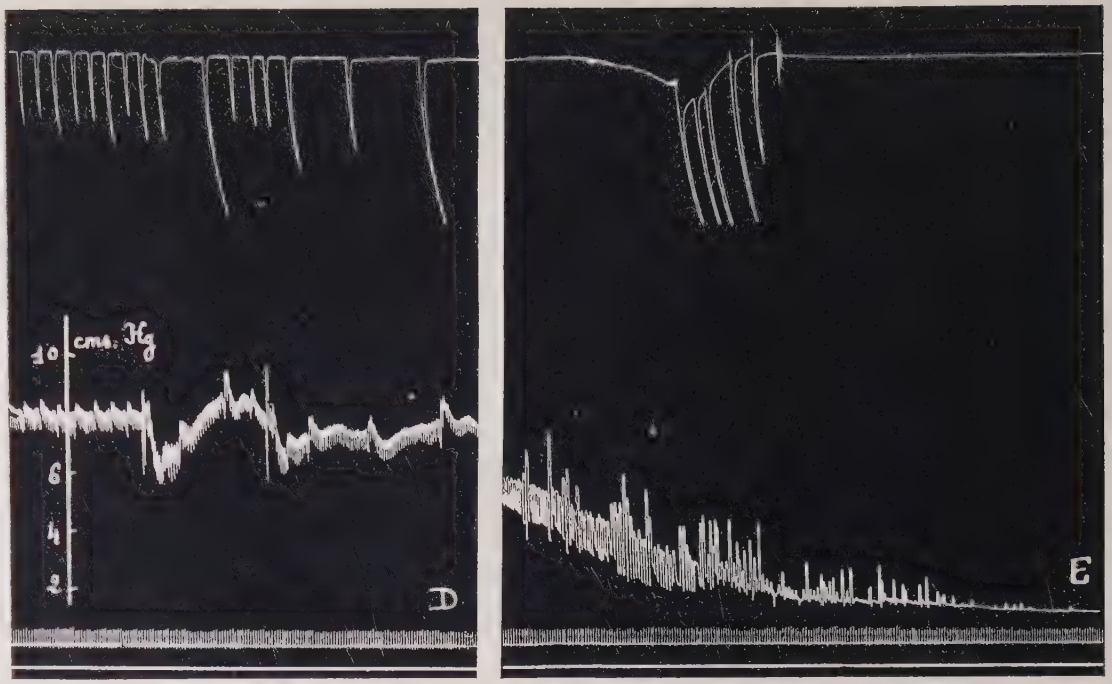


Fig. IV.

Même animal.

D. 20 minutes après la seconde ingestion : ralentissement respiratoire, puis apnée, ralentissement cardiaque. Entre D et E (4 minutes 30 secondes) : mort de l'animal.

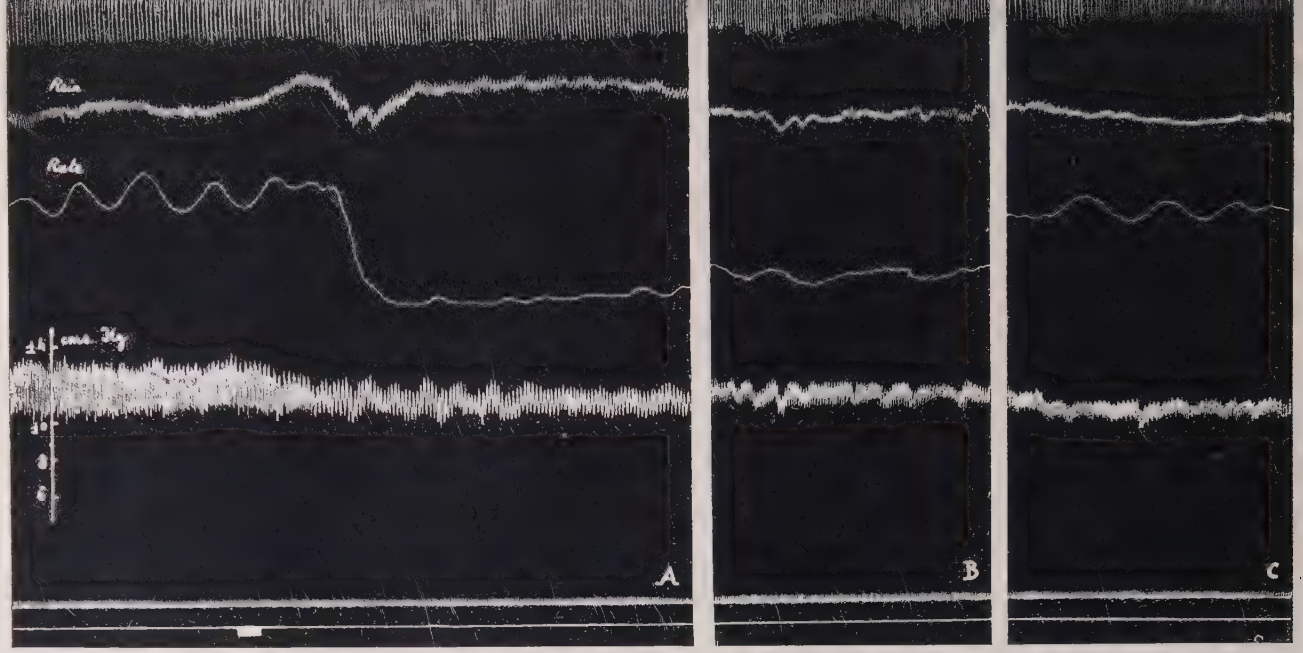


FIG. V.

30 juin 1944.

Chien ♂ de 10 kilos, anesthésié au chloralose (0,10 gr. par kilo).

De haut en bas : Inscription de la respiration au moyen d'un pneumographe de Paul BERT;
Inscription du volume du rein gauche intact;
Inscription du volume de la rate;
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig;
Temps en secondes;
Signal électromagnétique de DEPREZ;

Injection intra veineuse de 2,5 mgr. par kilo de nitrite de sodium

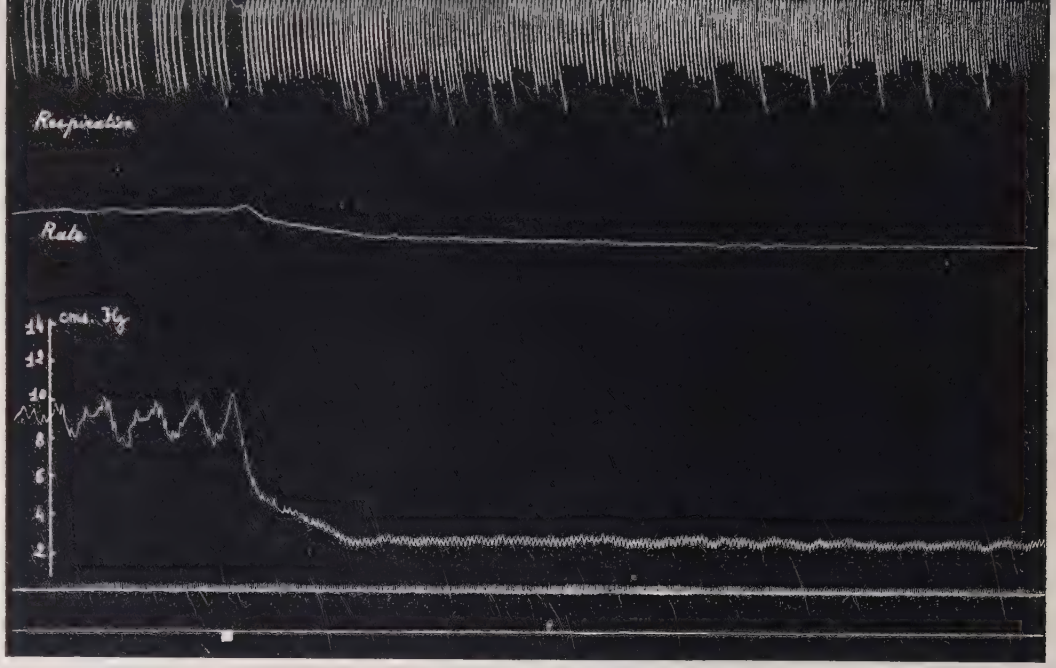


FIG. VI.

7 juillet 1944.

Chien ♂ de 5,900 kilos, anesthésié au chloralose (0,10 gr. par kilo), *bi-décapsulé.*

De haut en bas : Inscription de la respiration au moyen d'un pneumographe de TOURNADE;

Inscription du volume de la rate;

Inscription de la pression carotidienne gauche;

Temps en secondes;

Signal électromagnétique de DEPREZ.

Injection intraveineuse de 2,5 mgr. par kilo de nitrite de sodium : chute de pression rapide et intense; la rate suit passivement la pression.

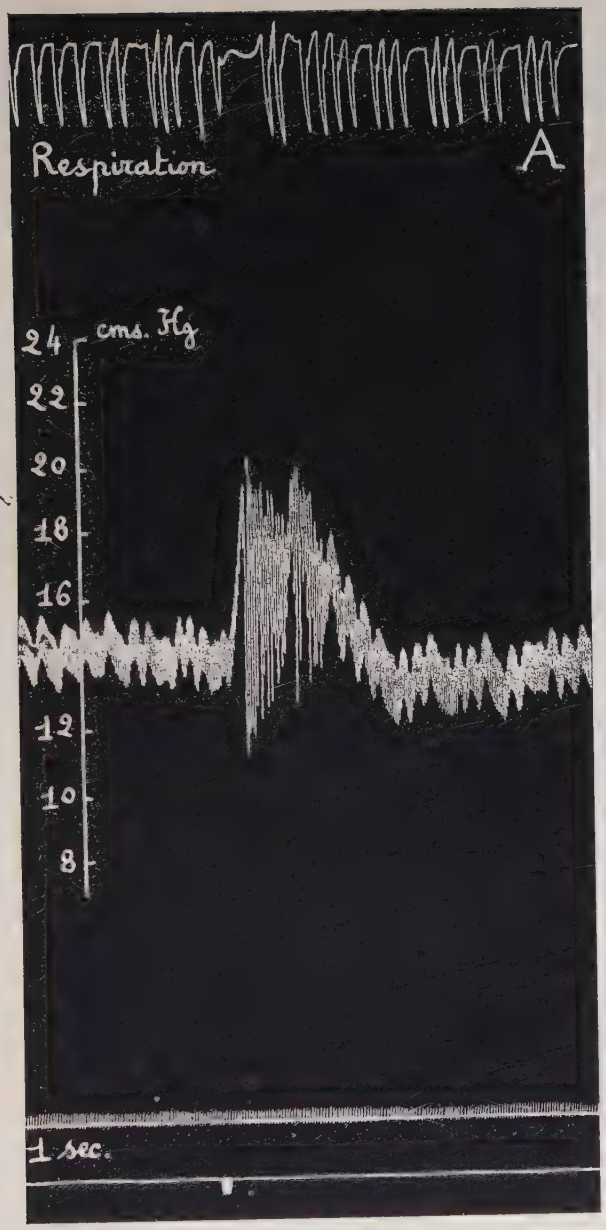


Fig. VII.

19 mai 1944.

Chien ♂ de 5,400 kilos, anesthésié au chloralose (0,10 gr. par kilo).

Nerfs pneumogastriques intacts.

De haut en bas : inscription des mouvements respiratoires au moyen d'un pneumographe de Tournade;

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig;

Temps en secondes;

Signal électromagnétique de Deprez.

A. Injection intraveineuse de 1/400 mgr. par kilo d'adrénaline : effet vaso-constricteur très net.

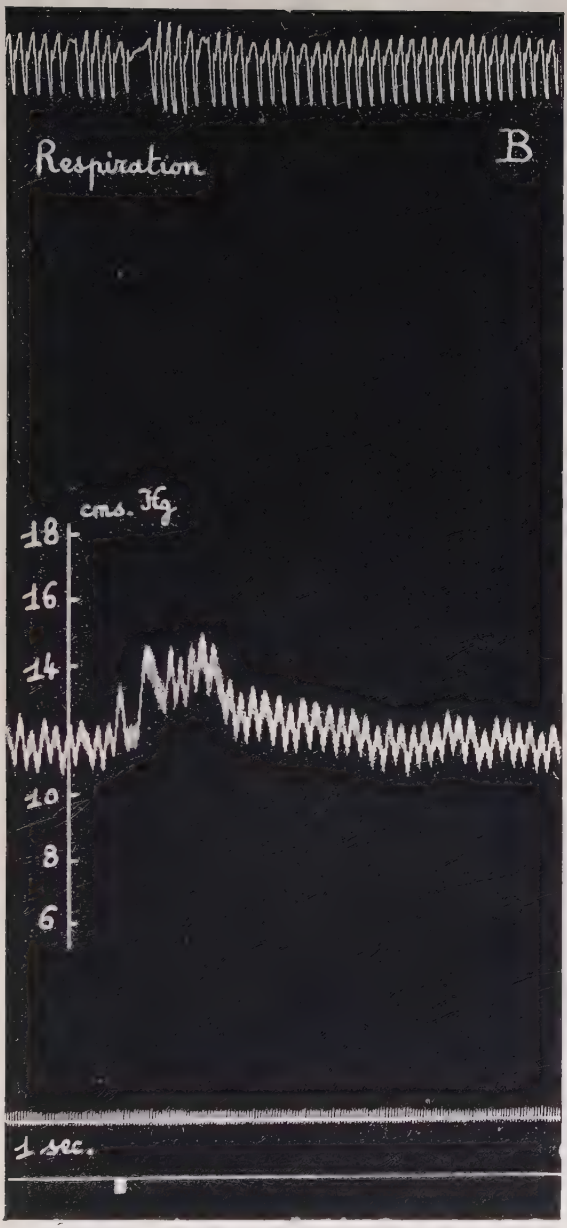


FIG. VIII.

Même animal.

B, Même injection d'adrénaline, 30 minutes après injection intraveineuse de 2,5 mgr. par kilo de nitrite de sodium : effet hypertenseur encore net, mais diminué.

CHAPITRE VI

Recherches sur l'activité anticholinestérasique de quelques nitrites

Depuis que le phénomène de la transmission de l'influx nerveux se trouve expliqué par l'intervention des « médiateurs chimiques » (Loewi), apparaît clairement le rôle important de la cholinestérase. Ce ferment, en effet, hydrolyse l'acétylcholine libérée au niveau des terminaisons de tout le système nerveux, et du vague en particulier, en acide acétique et choline bien moins active physiologiquement que son dérivé acétylé.

Il fut l'objet de nombreuses recherches tant sur sa spécificité (Glick-Easson et Stedmann) que sur sa répartition et ses localisations (Kahane et Levy, Vincent et Jullien, Nachmansohn et Marnan) et l'on s'aperçut alors que certains agents physiques et corps chimiques exerçaient sur lui une action plus ou moins marquée, inhibitrice le plus souvent. Ce phénomène pouvait être, à priori, gros de conséquences, puisque, dans ce cas, au lieu de la choline c'est son éther acétique qui demeure, très actif au point de vue physiologique, agent essentiellement hypotenseur, provoquant une excitation du pneumogastrique et même des convulsions musculaires.

On voulut voir, dès lors, dans l'effet anticholinestérasique de certaines substances, l'explication au moins partielle de leur activité pharmacodynamique : c'est, en particulier, ce que fit Dale [**197**] pour l'ésérine.

C'est là, certes, un problème d'une haute complexité : toutefois, on a cru retrouver, pour certains alcaloïdes notamment, une interdépendance d'action (ésérine, génésérine, strychnine, ibogaïne, pellétiérine...) .

Aussi, au cours de notre étude sur les nitrites dont on sait les indiscutables propriétés hypotensives, il nous a paru judicieux de rechercher s'ils possédaient un effet inhibiteur sur la cholinestérase, question, qui, à notre connaissance, n'a point encore été abordée.

Nous l'avons envisagée sous un double aspect : « in vitro » par l'étude de solutions titrées de nitrites, « in vivo » par le dosage comparatif de la cholinestérase du sérum de cobaye ou de chien, avant et après leur intoxication par du nitrite de sodium ou d'autres dérivés de l'acide nitreux.

§ 1er — RECHERCHES « IN VITRO »

Principe. — Pour doser l'activité éventuelle de l'ion NO_2^- sur la cholinestérase, nous avons utilisé le procédé biochimique alcalimétrique de dosage de cette diastase, selon Stedmann et White, technique de Vincent et Beaujard [**67**] :

On titre, à l'aide de soude, l'acide acétique libéré par l'hydrolyse, d'une solution d'acétylcholine en présence de sérum de cheval (assez riche en cet enzyme), le tout maintenu au thermostat à 37° C.

On utilise comme indicateur coloré le rouge de crésol virant au rose pâle à $pH = 8$, demeurant jaune au-dessous. On est sûr de la sorte de ne pas atteindre une alcalinité trop forte pour laquelle l'hydrolyse de l'acétylcholine s'effectue spontanément sans qu'il soit possible de la différencier de l'activité fermentaire elle-même.

Toutes les cinq minutes, pendant une demi-heure, on pratique des affusions de soude 0,01 M jusqu'à l'apparition de la teinte rose que l'on compare à un tampon de borate de soude à pH = 8.

On voit immédiatement que le volume de soude à ajouter est d'autant plus faible que l'effet inhibiteur du corps étudié et ajouté à la solution acétylcholinique est plus intense.

Pratiquement on peut titrer simultanément l'activité de plusieurs solutions contenant des concentrations différentes d'un même produit en les comparant à une solution d'acétylcholine témoin, qui, mise en présence du même sérum, renseigne à la fois sur l'activité cholinestérasique du sérum employé et sur le pourcentage d'inhibition éventuelle obtenue par le corps envisagé.

Technique. — Le matériel nécessaire est le suivant :

— Un thermostat électrique ou au gaz, réglable à 37° C., pourvu d'un dispositif permettant le maintien dans l'eau des ballons qui doivent être immergés jusqu'au col et pouvoir être retirés rapidement.

— Une série de burettes graduées au 1/20 cc. Leur nombre sera en rapport pour chaque dosage avec celui des substances étudiées.

— Une série d'éprouvettes graduées de 50 cc.

— Une série de ballons, d'une contenance de 150 cc. environ.

— Plusieurs pipettes jaugées de 1, 2, 5 et 10 cc.

— Eau distillée bouillie, conservée en flacons soigneusement bouchés.

— Solution titrée de soude 0,01 M, non carbonatée, préparée extemporanément à partir de la soude N par dilution avec de l'eau distillée bouillie.

— Tampon à pH = 8 au borate, de Clark, préparé avec 5,5 cc. de solution de borate de sodium (12,404 grs d'acide borique pur dans 100 cc. de soude, puis dilution à 1 litre) et 5 cm^3 de ClH 0,1 M.

— Solution de rouge de crésol à 0,02 %.

— Solution de chlorhydrate d'acétylcholine à 2 gr. ‰.

— Sérum de cheval sans hémolyse, car la coloration de l'hémoglobine gênerait dans l'appréciation du virage, et pourrait même en rendre la détermination impossible.

— Solution N des différents nitrites à étudier.

Mode opératoire. — Le protocole des opérations est le suivant :

On prend des éprouvettes graduées de 50 cc., dans chacune desquelles on introduit successivement :

1° 10 cc. de la solution d'acétylcholine à 2 gr. ‰ ;

2° X gouttes de la solution de rouge de crésol;

3° Un volume de solution de nitrite à étudier, calculé pour avoir, par la suite, la concentration désirée dans le volume total de 50 cc.

On amène par addition de NaOH N/100 les mélanges à *p*H = 8 (coloration rose de l'indicateur), on complète à 49 cc. avec l'eau distillée bouillie. On transvase le contenu des éprouvettes dans les ballons respectifs numérotés qu'on porte au thermostat à 37° C. On les y abandonne 10 minutes pour que se réalise l'équilibre de température, puis on ajoute 1 cc. de sérum de cheval. On réajuste à *p*H = 8 et on replace tour à tour chaque ballon dans le thermostat, en notant soigneusement le temps, qui marque le début du dosage proprement dit.

On met alors les burettes garnies de soude centinormale au 0; on attend 5 minutes et l'on exécute la première série d'affusions.

On en fait de même toutes les cinq minutes, sans ramener chaque fois au zéro, et après la quatrième série d'expériences, on note le volume total de soude 0,01 M qu'il a fallu verser pour maintenir le *p*H à 8.

Les calculs s'effectuent d'après ce volume, compte tenu, cependant, de l'hydrolyse spontanée — d'ailleurs assez faible — de l'acétylcholine, que l'on a soin de déterminer par une expérience préalable. En soustrayant le chiffre de chaque

essai (N cc.) de celui du témoin (T cc.) on obtient un volume (T—N) cc. qui marque la valeur de l'inhibition obtenue. Il reste alors à calculer le pourcentage de l'inhibition.

***

Pour notre part, nous avons successivement étudié le nitrite de sodium, le nitrite de potassium et le nitrite d'amyle, cependant qu'il nous a paru intéressant de voir parallèlement le comportement de l'anion NO_3^-, en prenant comme exemple le nitrate de sodium.

Résultats. — En opérant sur des solutions décinormales, centinormales ou millinormales de nitrites, nous avons obtenu des résultats qui peuvent être consignés dans le tableau suivant :

SUBSTANCES EMPLOYÉES	CONCENTRATIONS EN SELS PURS		
	0,1 M	0,01 M	0,001 M
	Inhibition	Inhibition	Inhibition
Nitrite de sodium	31 - 36 %	14 - 19 %	0
Nitrite de potassium	23 - 29 %	6 %	0
Nitrite d'amyle	11 - 17 %	5 %	0
Nitrate de sodium	0	0	0

Notons d'abord que si le pouvoir inhibiteur des nitrites est négligeable pour des concentrations de l'ordre de 1 dg. par litre, il devient important à des doses plus élevées.

Il apparaît ensuite que le nitrite de sodium possède une activité nettement supérieure aux deux autres.

Quant à l'anion NO_3^-, on ne peut qu'enregistrer son indifférence totale vis-à-vis de la cholinestérase à toutes les concentrations étudiées.

Cet aperçu nous révèle donc une action intéressante « in vitro » des nitrites sur cette diastase. Il semble logique d'ad-

mettre que cette activité antifermentaire, contribue — pour une modeste part peut-être — à l'action hypotensive de l'acide nitreux et de ses dérivés.

§ 2. — RECHERCHES « IN VIVO »

Pour compléter notre étude, nous avons essayé de voir si le sérum d'un animal, succombant à une intoxication par le nitrite de sodium, avait une activité cholinestérasique abaissée de façon importante.

A cet effet, nous nous sommes livrés à des dosages comparatifs entre le sérum d'un même cobaye, avant et après intoxication. Voici d'ailleurs le mode opératoire que nous avons suivi :

Le sang du cobaye était prélevé par ponction cardiaque (3 cc.). Le lendemain, on injectait par voie sous-cutanée 0,10 gr./kg de nitrite de sodium en solution aqueuse. La même injection était renouvelée au bout d'une demi-heure. Un quart d'heure après, on pratiquait une nouvelle ponction cardiaque, un peu avant la mort de l'animal.

Chaque prise de sang était aussitôt centrifugée, placée immédiatement après, à la glacière, et les dosages effectués simultanément.

Ceux-ci consistaient à prendre 1 cc. de sérum sain et de sérum nitrité et à déterminer le pouvoir cholinestérasique de chacun.

Comme résultats, nous avons trouvé dans une première série d'expériences une inhibition de 26 % et dans une seconde de 28 %.

Nous avons fait des essais semblables sur le chien. Le sang était prélevé par ponction artérielle (artère fémorale) avant l'intoxication, au cours d'une intoxication légère, puis après intoxication massive, quelques minutes avant la mort.

Nous résumons, dans le tableau suivant, le résultat de nos expériences :

ESPÈCE ANIMALE	DOSE ADMINISTRÉE	VOIE D'INTRODUCTION	INHIBITION	Moyenne
Chien	2,5 mgr. /kgr.	I. V.	8 %	
	—	—	10 %	
	—	—	7 %	
	—	—	11 %	9 %
Chien	100 mgr. /kgr.	I. V.	14 %	
	—	—	17 %	
	—	—	18 %	
	—	—	15 %	16 %
Cobaye (1) ...	2 × 0,10 gr. /kgr.	Sous-cutanée.	26 %	
	—	—	25 %	
	—	—	27 %	
Cobaye (2) ...	2 × 0,10 gr. /kgr.	Sous-cutanée.	30 %	
	—	—	25 %	
	—	—	29 %	27 %

On voit que le nitrite de sodium exerce sur la cholinestérase du sérum un pouvoir inhibiteur qui, chez l'animal, est sensiblement du même ordre que celui que l'on observe « in vitro ». Celui-ci est cependant très modéré, si l'on veut comparer les nitrites aux toxiques inhibiteurs de la cholinestérase, et ne paraît donc pas suffire à expliquer les symptômes de l'intoxication.

Cependant, à la lumière de ces notions nouvelles, et sans vouloir leur rapporter entièrement l'effet pharmacologique, il paraît plausible de voir entre les propriétés pharmacodynamiques des nitrites et leurs propriétés anticholinestérasiques un certain parallélisme — peut-être même une certaine relation — celles-ci pouvant en partie expliquer celles-là. L'hypotension provoquée par ces substances ainsi que les phénomènes convulsifs, peuvent provenir, serait-ce pour une infime part, de la persistance de l'acétylcholine dans l'organisme, puisqu'il y a inhibition partielle du ferment hydrolysant : la cholinestérase.

CHAPITRE VI

Recherches sur l'activité anticholinestérasique de quelques nitrites

Depuis que le phénomène de la transmission de l'influx nerveux se trouve expliqué par l'intervention des « médiateurs chimiques » (Loewi), apparaît clairement le rôle important de la cholinestérase. Ce ferment, en effet, hydrolyse l'acétylcholine libérée au niveau des terminaisons de tout le système nerveux, et du vague en particulier, en acide acétique et choline bien moins active physiologiquement que son dérivé acétylé.

Il fut l'objet de nombreuses recherches tant sur sa spécificité (Glick-Easson et Stedmann) que sur sa répartition et ses localisations (Kahane et Levy, Vincent et Jullien, Nachmansohn et Marnan) et l'on s'aperçut alors que certains agents physiques et corps chimiques exerçaient sur lui une action plus ou moins marquée, inhibitrice le plus souvent. Ce phénomène pouvait être, à priori, gros de conséquences, puisque, dans ce cas, au lieu de la choline c'est son éther acétique qui demeure, très actif au point de vue physiologique, agent essentiellement hypotenseur, provoquant une excitation du pneumogastrique et même des convulsions musculaires.

Beck [**68**], Bensaude et Agasse-Lafont [**75**], sont attribuées par Bohme [**115**] et, plus récemment, par Roe [**845**], Forst [**316**] et Hayurst [**420**] à une réduction partielle de ce médicament en nitrite ou en acide nitreux.

Dans la littérature chimique ou médicale du XIX^e^ siècle, et en particulier dans le « Journal de Chimie Médicale » [**515**], on relève de nombreux cas d'empoisonnement par les nitrates (renfermant peut-être une assez forte proportion de nitrites) ou par les gaz nitreux.

« Les empoisonnements par les vapeurs nitreuses, dit encore Galtier [loc. cit.], sont assez communs à cause de l'emploi fréquent de l'acide azotique dans les arts. » C'est parce que ces vapeurs nitreuses sont obtenues aisément à partir des nitrites que Rabuteau [**804**] eut le premier l'idée de consacrer quelques pages à l'étude toxicologique du nitrite de sodium. Cette étude est d'ailleurs purement expérimentale, car il a soin de préciser : « On ne connaît jusqu'ici aucun exemple d'intoxication de l'homme par les nitrites. »

A. L'intoxication individuelle.

Presque à la même époque, cependant, Baines [**42**] rapportait un cas d'intoxication chronique qui dura plus de trois mois, et était dû à l'ingestion de très petites doses de nitrite de sodium.

Peu après, Collischonn [**176**] publiait l'observation de deux malades qui avaient absorbé par doses successives l'un 11 gr. 50 et l'autre 5 gr. 50 de ce même poison. Les symptômes furent des selles diarrhéiques, de la cyanose et, chez le premier patient, un exanthème d'aspect rubéolique.

Aussi, bien que Lauder-Brunton ait découvert, en 1869, l'action vaso-dilatatrice et hypotensive du nitrite sodique, ce sel ne fit pas son entrée en thérapeutique sans soulever de violentes controverses tant au sujet de l'efficacité de son action qu'au point de vue de sa toxicité. Celle-ci fut particulièrement mise en lumière par Villejean [**990**], qui publia le premier

cas d'intoxication mortelle imputable au nitrite de sodium : une fillette de huit ans avait succombé en un quart d'heure à l'ingestion d'une purgation dans laquelle le nitrite de sodium avait été substitué fortuitement au sulfovinate de soude.

C'est à une erreur pharmaceutique du même genre que l'on dut attribuer quatre autres décès survenus à Alger, en 1925, à la suite d'ingestion de limonades renfermant, au lieu de tartrate, du nitrite de sodium. Cette terrible méprise, dont les conséquences sont longuement commentées par Musso [**718**], devait avoir, quelques années plus tard, sa réplique à l'étranger. En 1932, une confusion entre nitrite et citrate de sodium causait, à Bucarest, la mort d'une fillette de trois mois. La dose ingérée, évaluée à 35 centigrammes, provoqua, chez une autre fillette de deux mois, une intoxication aiguë très grave qui évolua néanmoins vers la guérison. Les deux observations, publiées par Manicatide [**653**], illustrent particulièrement le pouvoir toxique du nitrite de sodium.

Sans être banni cependant de l'officine du pharmacien, pour qui il doit conserver au moins, le rôle d'un réactif important, le nitrite de sodium, malgré l'opinion de Vaquez [**981, 982**] et de Delhaye [**215**], reste un médicament, inscrit au Codex, où, peut-être en réponse tardive aux vœux de Villejean, il est classé parmi les produits « à séparer ».

S'il est ainsi permis d'espérer que les intoxications par « confusion pharmaceutique » seront désormais exceptionnelles, il faut, malgré tout, constater une augmentation importante des accidents occasionnés par ce sel. On doit les attribuer à la généralisation de son emploi par l'industrie et l'agriculture, qui en ont fait un produit d'usage courant (*).

En 1933, un auteur australien, Arthur Palmer [**748**] rapporte l'observation d'un homme de 39 ans qui mourut en quelques heures après avoir absorbé de la viande conservée, par mégarde, avec du nitrite de sodium.

(*) Bien que les intoxications par le nitrite de sodium soient de beaucoup les plus fréquentes, on a relaté des cas d'empoisonnement par d'autres nitrites. Assez récemment, Farinaud et Woltz (299) rapportaient un accident mortel dû au nitrite de potassium.

En 1939, les Américains Padberg et Martin [**745**] publient trois cas d'intoxication suraiguë mortelle, chez des employés d'usine chimique faisant un large usage de nitrite de sodium. Les malheureux avaient absorbé un ragoût contenant ce redoutable poison.

Il y a quelques années Braunsdorf [**125**] signale plusieurs cas d'intoxication consécutive à l'ingestion d'aliments contenant du nitrite de sodium.

Plus récemment encore, Manley [**654**] rapporte un empoisonnement foudroyant où ce sel semble avoir agi aussi brutalement qu'un cyanure.

B. L'intoxication familiale.

Incolore et bien cristallisé, pouvant être acheté sans difficulté et en quantité importante, le nitrite de sodium peut être aisément confondu avec le sel de cuisine utilisé pour l'alimentation. Deux cas mortels, publiés par Molitorius [**707**] en 1912, doivent leur origine à une telle substitution.

Cette méprise facile donne le plus souvent à l'intoxication qu'elle provoque un aspect particulier : le « caractère familial ». Celui-ci, mis en lumière par Mac Quinston [**644**], qui relate l'intoxication mortelle de toute une famille, se retrouve dans les observations de Paul, Coste, Peyre et Truffert [**754**], qui ont étudié un vaste empoisonnement familial survenu à Ivry en octobre 1941. C'est encore lui qui domine dans les intoxications grenobloises dont Bocca et Annino [**112**], Termier [**943**] et Dufraisse [**259**] ont publié des observations détaillées. Il s'agit en général d'une ménagère qui empoisonne sa famille en assaisonnant les aliments avec du nitrite de sodium.

C. L'intoxication collective.

Mais la confusion, qui est à l'origine de toutes les intoxications jusqu'ici rapportées, peut parfois dépasser le cadre familial. On assiste alors à de véritables empoisonnements collectifs dont Schrader et Gessner [**891**] ont récemment donné un exemple.

Le premier type important d'intoxication collective, que l'on puisse enregistrer dans l'histoire toxicologique du nitrite de sodium, et qui est à la base même de notre étude, est dû à l'erreur d'un pâtissier toulousain qui mit en vente des galettes contenant une assez forte proportion de ce toxique.

On sait que, depuis quelques années, l'emploi de levures chimiques est devenu courant en pâtisserie. Devant la difficulté de se procurer des levures viennoises, on a proposé des produits ou des mélanges de remplacement très variés : crême de tartre, sulfate d'alumine, bicarbonate de soude, craie préparée, bicarbonate d'ammonium...

Malgré sa forte odeur ammoniacale, ce dernier sel est assez apprécié, car, sans nécessiter l'emploi d'une substance à caractère acide, il donne à la cuisson des composés entièrement volatils. C'est un sous-produit de l'industrie de l'ammoniaque et des dérivés de l'azote, industrie qui fabrique également le nitrite de sodium.

Livrés en fûts de 90 ou 100 kilogs, nitrite de soude et bicarbonate d'ammonium, issus de la même usine, sont entreposés un jour chez un grossiste revendeur. Mais, après ces manipulations successives, et pour des raisons qu'il ne nous appartient pas d'exposer ici, c'est un fût de nitrite de sodium qui se trouve sous l'étiquette « bicarbonate d'ammonium » et qui est vendu pour tel à un pâtissier toulousain. Celui-ci, habitué à se servir de ce produit, qu'il incorpore par poignées à la pâte (environ 100 grammes par kilog), s'aperçoit bien vite de la mauvaise qualité de cette nouvelle levure. La teinte jaunâtre de la poudre, son aspect plus grossier et l'absence d'odeur ammoniacale, loin d'éveiller un soupçon, confirment en lui l'idée qu'on ne sait fabriquer aujourd'hui que des « ersatz » et l'incitent à forcer la dose de cette imitation de levure dont il use « larga manu ».

Malgré cela, les galettes restent plates, et leur aspect n'est guère appétissant. Elles s'écoulent pourtant très vite : le pâtissier est connu, le quartier populeux et, à une époque de sévères restrictions, ces gâteaux offrent l'énorme avantage d'être vendus « sans ticket ». Préparés en effet avec des farines non

panifiables, leur fabrication n'est pas soumise au rationnement habituel. Bon nombre de voyageurs, les trouvant sur leur chemin en allant à la gare, sont heureux d'en emporter quelques-uns pour améliorer le dessert familial.

Et c'est ainsi que, dans la soirée du 3 juillet 1942, lorsque les premiers accidents furent connus et que de nombreuses ambulances, se succédant à l'Hôtel-Dieu, apportèrent les victimes d'une intoxication collective dont on n'osait pressentir l'ampleur, des centaines de galettes nitritées étaient déjà en circulation dans Toulouse ou avaient pris le chemin de l'extérieur.

Les professeurs Tapie, Andrieu et Morel, accourus immédiatement au chevet des malades, pensèrent aussitôt à un poison méthémoglobinisant. Ils nous demandèrent d'identifier le toxique contenu certainement dans les galettes sur lesquelles nous ne pûmes recueillir que des renseignements imprécis. L'autorité judiciaire avait mis sous scellés la pâtisserie responsable et, à cette heure avancée de la nuit, il nous fut impossible de trouver le moindre fragment du gâteau incriminé.

C'est donc sur un vomissement — datant d'ailleurs de plusieurs heures — sur l'urine et sur le sang que portèrent nos premières recherches. La présence de méthémoglobine, l'allure foudroyante de l'intoxication (deux victimes avaient succombé en moins d'une heure) et le fait que des farines de légumineuses — peut-être exotiques — devaient entrer dans la composition de galettes « sans ticket », nous incitèrent à chercher l'acide cyanhydrique. Mais tous nos efforts dans ce sens étant restés vains, nous dûmes abandonner la seule hypothèse qui semblait pouvoir être retenue.

Le lendemain, le juge d'instruction nous commettait comme expert, avec les professeurs Andrieu et Caujolle, dans cette mystérieuse affaire, dont nous pouvions dès lors entreprendre l'étude avec des possibilités accrues.

Nous reçûmes d'abord de nombreuses galettes provenant de la saisie effectuée chez le pâtissier, ou envoyées par les particuliers alertés par la presse et par la radio.

TROISIEME PARTIE

TOXICOLOGIE

La Toxicologie n'est plus seulement un instrument de l'appareillage médico-légal, c'est une Science Sociale au sens le plus ample et le plus bienfaisant du terme.

R. FABRE.

CHAPITRE VII

La toxicité du Nitrite de sodium

§ 1er. — HISTORIQUE

Bien qu'on connaisse depuis fort longtemps le pouvoir toxique des composés oxygénés de l'azote, les nitrites, dont la connaissance chimique est relativement récente, occupent encore peu de place dans les traités modernes de toxicologie. A côté de l'action corrosive de l' « eau forte » et de l' « acide nitreux liquide », dont la préparation figure au « Code des Médicamens » de 1818, Orfila [**739**], dans son traité de « Médecine Légale », souligne les « qualités délétères » du Nitrate de Potasse, « susceptible d'occasionner la mort dans l'espace de quelques heures, lorsqu'il n'est pas vomi, et qu'il a été administré à la dose de quelques gros, en poudre ou en dissolution concentrée ».

Sans émettre un doute sur la présence éventuelle de nitrites dans le nitrate incriminé, Galtier [**342**] confirme cette opinion lorsqu'il écrit : « Les expériences sur l'homme et les animaux, et surtout les observations d'empoisonnement, *quoique en opposition avec les faits thérapeutiques*, démontrent évidemment que le nitre est toxique à la dose de 15 à 60 gr. » On peut d'ailleurs ajouter que les nombreuses intoxications survenues après ingestion de sous-nitrate de Bismuth, signalées déjà par Ollivier [**733**] en 1830 et étudiées depuis par

Beck [**68**], Bensaude et Agasse-Lafont [**75**], sont attribuées par Bohme [**115**] et, plus récemment, par Roe [**845**], Forst [**316**] et Hayurst [**420**] à une réduction partielle de ce médicament en nitrite ou en acide nitreux.

Dans la littérature chimique ou médicale du XIX^e^ siècle, et en particulier dans le « Journal de Chimie Médicale » [**515**], on relève de nombreux cas d'empoisonnement par les nitrates (renfermant peut-être une assez forte proportion de nitrites) ou par les gaz nitreux.

« Les empoisonnements par les vapeurs nitreuses, dit encore Galtier [loc. cit.], sont assez communs à cause de l'emploi fréquent de l'acide azotique dans les arts. » C'est parce que ces vapeurs nitreuses sont obtenues aisément à partir des nitrites que Rabuteau [**804**] eut le premier l'idée de consacrer quelques pages à l'étude toxicologique du nitrite de sodium. Cette étude est d'ailleurs purement expérimentale, car il a soin de préciser : « On ne connaît jusqu'ici aucun exemple d'intoxication de l'homme par les nitrites. »

A. L'intoxication individuelle.

Presque à la même époque, cependant, Baines [**42**] rapportait un cas d'intoxication chronique qui dura plus de trois mois, et était dû à l'ingestion de très petites doses de nitrite de sodium.

Peu après, Collischonn [**176**] publiait l'observation de deux malades qui avaient absorbé par doses successives l'un 11 gr. 50 et l'autre 5 gr. 50 de ce même poison. Les symptômes furent des selles diarrhéiques, de la cyanose et, chez le premier patient, un exanthème d'aspect rubéolique.

Aussi, bien que Lauder-Brunton ait découvert, en 1869, l'action vaso-dilatatrice et hypotensive du nitrite sodique, ce sel ne fit pas son entrée en thérapeutique sans soulever de violentes controverses tant au sujet de l'efficacité de son action qu'au point de vue de sa toxicité. Celle-ci fut particulièrement mise en lumière par Villejean [**990**], qui publia le premier

cas d'intoxication mortelle imputable au nitrite de sodium : une fillette de huit ans avait succombé en un quart d'heure à l'ingestion d'une purgation dans laquelle le nitrite de sodium avait été substitué fortuitement au sulfovinate de soude.

C'est à une erreur pharmaceutique du même genre que l'on dut attribuer quatre autres décès survenus à Alger, en 1925, à la suite d'ingestion de limonades renfermant, au lieu de tartrate, du nitrite de sodium. Cette terrible méprise, dont les conséquences sont longuement commentées par Musso [**718**], devait avoir, quelques années plus tard, sa réplique à l'étranger. En 1932, une confusion entre nitrite et citrate de sodium causait, à Bucarest, la mort d'une fillette de trois mois. La dose ingérée, évaluée à 35 centigrammes, provoqua, chez une autre fillette de deux mois, une intoxication aiguë très grave qui évolua néanmoins vers la guérison. Les deux observations, publiées par Manicatide [**653**], illustrent particulièrement le pouvoir toxique du nitrite de sodium.

Sans être banni cependant de l'officine du pharmacien, pour qui il doit conserver au moins, le rôle d'un réactif important, le nitrite de sodium, malgré l'opinion de Vaquez [**981, 982**] et de Delhaye [**215**], reste un médicament, inscrit au Codex, où, peut-être en réponse tardive aux vœux de Villejean, il est classé parmi les produits « à séparer ».

S'il est ainsi permis d'espérer que les intoxications par « confusion pharmaceutique » seront désormais exceptionnelles, il faut, malgré tout, constater une augmentation importante des accidents occasionnés par ce sel. On doit les attribuer à la généralisation de son emploi par l'industrie et l'agriculture, qui en ont fait un produit d'usage courant (*).

En 1933, un auteur australien, Arthur Palmer [**748**] rapporte l'observation d'un homme de 39 ans qui mourut en quelques heures après avoir absorbé de la viande conservée, par mégarde, avec du nitrite de sodium.

(*) Bien que les intoxications par le nitrite de sodium soient de beaucoup les plus fréquentes, on a relaté des cas d'empoisonnement par d'autres nitrites. Assez récemment, Farinaud et Woltz (299) rapportaient un accident mortel dû au nitrite de potassium.

En 1939, les Américains Padberg et Martin [**745**] publient trois cas d'intoxication suraiguë mortelle, chez des employés d'usine chimique faisant un large usage de nitrite de sodium. Les malheureux avaient absorbé un ragoût contenant ce redoutable poison.

Il y a quelques années Braunsdorf [**125**] signale plusieurs cas d'intoxication consécutive à l'ingestion d'aliments contenant du nitrite de sodium.

Plus récemment encore, Manley [**654**] rapporte un empoisonnement foudroyant où ce sel semble avoir agi aussi brutalement qu'un cyanure.

B. L'intoxication familiale.

Incolore et bien cristallisé, pouvant être acheté sans difficulté et en quantité importante, le nitrite de sodium peut être aisément confondu avec le sel de cuisine utilisé pour l'alimentation. Deux cas mortels, publiés par Molitorius [**707**] en 1912, doivent leur origine à une telle substitution.

Cette méprise facile donne le plus souvent à l'intoxication qu'elle provoque un aspect particulier : le « caractère familial ». Celui-ci, mis en lumière par Mac Quinston [**644**], qui relate l'intoxication mortelle de toute une famille, se retrouve dans les observations de Paul, Coste, Peyre et Truffert [**754**], qui ont étudié un vaste empoisonnement familial survenu à Ivry en octobre 1941. C'est encore lui qui domine dans les intoxications grenobloises dont Bocca et Annino [**112**], Termier [**943**] et Dufraisse [**259**] ont publié des observations détaillées. Il s'agit en général d'une ménagère qui empoisonne sa famille en assaisonnant les aliments avec du nitrite de sodium.

C. L'intoxication collective.

Mais la confusion, qui est à l'origine de toutes les intoxications jusqu'ici rapportées, peut parfois dépasser le cadre familial. On assiste alors à de véritables empoisonnements collectifs dont Schrader et Gessner [**891**] ont récemment donné un exemple.

Le premier type important d'intoxication collective, que l'on puisse enregistrer dans l'histoire toxicologique du nitrite de sodium, et qui est à la base même de notre étude, est dû à l'erreur d'un pâtissier toulousain qui mit en vente des galettes contenant une assez forte proportion de ce toxique.

On sait que, depuis quelques années, l'emploi de levures chimiques est devenu courant en pâtisserie. Devant la difficulté de se procurer des levures viennoises, on a proposé des produits ou des mélanges de remplacement très variés : crême de tartre, sulfate d'alumine, bicarbonate de soude, craie préparée, bicarbonate d'ammonium...

Malgré sa forte odeur ammoniacale, ce dernier sel est assez apprécié, car, sans nécessiter l'emploi d'une substance à caractère acide, il donne à la cuisson des composés entièrement volatils. C'est un sous-produit de l'industrie de l'ammoniaque et des dérivés de l'azote, industrie qui fabrique également le nitrite de sodium.

Livrés en fûts de 90 ou 100 kilogs, nitrite de soude et bicarbonate d'ammonium, issus de la même usine, sont entreposés un jour chez un grossiste revendeur. Mais, après ces manipulations successives, et pour des raisons qu'il ne nous appartient pas d'exposer ici, c'est un fût de nitrite de sodium qui se trouve sous l'étiquette « bicarbonate d'ammonium » et qui est vendu pour tel à un pâtissier toulousain. Celui-ci, habitué à se servir de ce produit, qu'il incorpore par poignées à la pâte (environ 100 grammes par kilog), s'aperçoit bien vite de la mauvaise qualité de cette nouvelle levure. La teinte jaunâtre de la poudre, son aspect plus grossier et l'absence d'odeur ammoniacale, loin d'éveiller un soupçon, confirment en lui l'idée qu'on ne sait fabriquer aujourd'hui que des « ersatz » et l'incitent à forcer la dose de cette imitation de levure dont il use « larga manu ».

Malgré cela, les galettes restent plates, et leur aspect n'est guère appétissant. Elles s'écoulent pourtant très vite : le pâtissier est connu, le quartier populeux et, à une époque de sévères restrictions, ces gâteaux offrent l'énorme avantage d'être vendus « sans ticket ». Préparés en effet avec des farines non

panifiables, leur fabrication n'est pas soumise au rationnement habituel. Bon nombre de voyageurs, les trouvant sur leur chemin en allant à la gare, sont heureux d'en emporter quelques-uns pour améliorer le dessert familial.

Et c'est ainsi que, dans la soirée du 3 juillet 1942, lorsque les premiers accidents furent connus et que de nombreuses ambulances, se succédant à l'Hôtel-Dieu, apportèrent les victimes d'une intoxication collective dont on n'osait pressentir l'ampleur, des centaines de galettes nitritées étaient déjà en circulation dans Toulouse ou avaient pris le chemin de l'extérieur.

Les professeurs Tapie, Andrieu et Morel, accourus immédiatement au chevet des malades, pensèrent aussitôt à un poison méthémoglobinisant. Ils nous demandèrent d'identifier le toxique contenu certainement dans les galettes sur lesquelles nous ne pûmes recueillir que des renseignements imprécis. L'autorité judiciaire avait mis sous scellés la pâtisserie responsable et, à cette heure avancée de la nuit, il nous fut impossible de trouver le moindre fragment du gâteau incriminé.

C'est donc sur un vomissement — datant d'ailleurs de plusieurs heures — sur l'urine et sur le sang que portèrent nos premières recherches. La présence de méthémoglobine, l'allure foudroyante de l'intoxication (deux victimes avaient succombé en moins d'une heure) et le fait que des farines de légumineuses — peut-être exotiques — devaient entrer dans la composition de galettes « sans ticket », nous incitèrent à chercher l'acide cyanhydrique. Mais tous nos efforts dans ce sens étant restés vains, nous dûmes abandonner la seule hypothèse qui semblait pouvoir être retenue.

Le lendemain, le juge d'instruction nous commettait comme expert, avec les professeurs Andrieu et Caujolle, dans cette mystérieuse affaire, dont nous pouvions dès lors entreprendre l'étude avec des possibilités accrues.

Nous reçûmes d'abord de nombreuses galettes provenant de la saisie effectuée chez le pâtissier, ou envoyées par les particuliers alertés par la presse et par la radio.

On nous communiqua en même temps un échantillon de toutes les farines ou poudres ayant pu servir à confectionner lesdites galettes et jusqu'à la poussière recueillie sous la table où s'effectuait leur fabrication.

Enfin, au cours de l'autopsie médico-légale, pratiquée le dimanche 5 juillet par le Docteur Gourdou, nous pûmes effectuer des prélèvements de viscères qui furent répartis dans vingt-deux bocaux.

L'analyse de la « levure chimique » nous renseigna bientôt sur l'origine de l'intoxication. C'était une poudre cristalline, faiblement teintée en jaune, et très soluble dans l'eau. Sous l'action des acides, elle donnait lieu à un abondant dégagement de vapeurs rutilantes, et il fut très facile de l'identifier au nitrite de sodium.

Nous avons alors recherché et dosé ce toxique dans les galettes incriminées. Ce sont des disques plats, de teinte brunâtre, ayant en moyenne 15 centimètres de diamètre et un poids de 100 à 120 grammes. Leur cassure, assez nette, ne laisse percevoir aucune odeur, mais leur goût est franchement désagréable.

La méthode colorimétrique indiquée par Kohn-Abrest [**546**] pour le dosage des nitrites dans les farines et le pain, ne pouvant être appliquée dans le cas actuel, nous allons indiquer le mode opératoire que nous avons suivi :

Un échantillon moyen de 10 grammes est délayé au mortier dans 100 cc. d'eau, faiblement alcalinisée par du carbonate de sodium (1% environ). Après une demi-heure de contact, on décante sur filtre dans une fiole jaugée de 500 cc. On procède alors à un second, puis à un troisième épuisement identiques au premier. La totalité de la masse est ensuite jetée sur le filtre, en ayant soin de rincer soigneusement le mortier à l'eau distillée. On poursuit le lavage du résidu, jusqu'à ce que le filtrat ne donne plus la réaction des nitrites. Celle-ci peut être effectuée dans un tube à essai, sur une prise de 1 cc., à l'aide du réactif ferro-résorcinique ou par la réaction de Griess. On complète enfin à 500 cc. avec de l'eau distillée.

Le liquide clair ainsi obtenu se prête bien à un dosage volumétrique soit par manganimétrie, soit par iodométrie. C'est ce dernier procédé que nous avons utilisé, en opérant sur une partie aliquote de filtrat et sous atmosphère de gaz carbonique, d'après la technique dont nous avons antérieurement donné la description.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

TABLEAU I

Numéro de l'échantillon. .	I	II	III	IV	V	VI
Poids en grammes	95	103	107	100	110	118
NOONa en gramme %....	10,4	10,7	11	9,6	11,8	12,3
NOONa par galette.....	9,88	11,02	11,77	9,6	12,96	14,51

Ces chiffres sont en accord avec les essais biologiques effectués au laboratoire du professeur Andrieu :

I. Une macération de 4 grammes de galette est faite dans 20 cc. d'eau distillée et filtrée sur bougie L3.

Il en est injecté : 2,5 cc. à un cobaye de 450 gr. par voie péritonéale; 0,2 cc. à une souris blanche par voie sous-cutanée.

Aucun accident n'est observé.

II. Une macération de 20 grammes de galette est faite dans 20 cc. d'eau distillée et filtrée sur gaze.

Il en est injecté : 7 cc. à un cobaye de 430 gr. par voie péritonéale. Après quarante-cinq minutes environ, l'animal s'immobilise, ses poils se hérissent et ses muqueuses sont violacées. Il présente ultérieurement quelques secousses cloniques. Il meurt une heure quinze minutes après l'injection.

Une souris blanche de 15 gr. reçoit 1/2 cc. de cette même macération par voie sous-cutanée. Après quarante-cinq minutes environ, l'animal s'immobilise et se met en boule. Son museau, ses pattes et sa queue présentent une teinte cyanotique. Ces phénomènes régressent au bout d'une heure environ et l'animal est complètement guéri le lendemain.

En fixant à 10 % la teneur moyenne de la galette en nitrite de sodium, on voit que la dose de ce toxique injectée au cobaye était dans le premier cas de 0,011 gr./kg., et dans le second cas de 0,17 gr./kg. Si quelques milligrammes de nitrite de sodium paraissent insuffisants pour intoxiquer le cobaye, la seconde dose, au contraire, est voisine de la dose léthale et rapproche notre expérience de celle de Zeki Z. Djabi [**1046**], qui vit mourir un cobaye vingt-cinq minutes après l'injection sous-cutanée de 0,16 gr./kg. de nitrite de sodium.

On peut enfin remarquer que la souris se montre plus résistante que le cobaye à l'action de ce poison. Insensible à la dose de 0,022 gr./kg., elle survit encore à une dose de 0,33 gr./kg.

§ 2. — TOXICITÉ COMPARÉE CHEZ L'ANIMAL

Les traités modernes de toxicologie étant très laconiques sur la toxicité du nitrite de sodium, nous avons entrepris des recherches bibliographiques dont les résultats sont assez discordants.

Pour Kohn-Abrest [**546**], le nitrite de sodium doit être classé parmi les composés moyennement toxiques. En admettant qu'il possède la même toxicité pour l'homme que pour le cobaye, Zeki Z. Djabi [loc. cit.] évalue à 24 grammes la dose qui, « étant ingérée, paraît susceptible de provoquer rapidement la mort d'un adulte ». Rabuteau [**804**], d'ailleurs, déclare avoir absorbé « 1 et 2 grammes d'azotite de soude sans éprouver rien de bien appréciable ».

Par contre, Richaud [**824**] affirme que « les nitrites sont des médicaments très toxiques dont il convient de surveiller

l'emploi ». Pour lui, la dose journalière ne doit pas dépasser cinquante centigrammes. Vaquez [**982**] estime que la dose toxique est très voisine de la dose thérapeutique. Cette opinion, reprise par Bac [**39**] et par Delhaye [**215**] a cependant été combattue par Dossin [**247**]. Hug [**482**], qui a montré le pouvoir antidotique du nitrite de sodium dans le traitement de l'intoxication cyanhydrique, précise que la dose de 1 gramme administrée à l'adulte par voie endo-veineuse est déjà dangereuse et que la dose de 1 gr. 50 est voisine de la dose mortelle.

Les recherches expérimentales effectuées sur la toxicité du nitrite de sodium, démontrent nettement que celle-ci est fonction du mode d'administration du poison.

Mais nos propres expériences, en accord d'ailleurs avec la plupart des travaux antérieurs, mettent en lumière l'influence de l'espèce animale. En particulier, le chien et le chat paraissent être plus sensibles que le lapin et le cobaye. Nous avons précédemment noté que la souris doit être plus résistante encore que tous ces animaux.

L'expérimentation que nous avons dû faire pour l'étude physiologique, toxicologique et anatomo-pathologique de l'intoxication expérimentale par le nitrite de sodium a porté sur le chien, le chat, le lapin et le cobaye.

Le poison était administré soit per os, soit par voie endo-veineuse, soit en injection sous-cutanée.

A. Toxicité du nitrite de sodium administré per os.

1° *Chien.*

Rabuteau [loc. cit.] fit absorber à des chiens de 2 à 5 grammes de nitrite de sodium sans observer de graves phénomènes toxiques.

Dossin [loc. cit.] avec des doses comprises entre 0,06 et 0,10 gr./kg. n'a pu obtenir de résultats certains « à cause des vomissements qui rejettent la plus grande partie du poi-

son ». Le seul chien qui n'a pas vomi, est mort en 1 h. 40 minutes après avoir absorbé 0,08 gr./kg.

Nous avons nous-même observé que l'ingestion de 0,10 gr./kg. intoxique violemment le chien, et qu'en renouvelant cette dose 40 minutes après, la mort survient en une demi-heure environ. (Voir pièces justificatives.)

On peut donc admettre que, par voie buccale, la dose léthale, pour le chien, est inférieure à 0,20 gr./kg.

2° *Chat.*

D'après Binz [96] il faudrait 3 à 4 grammes de nitrite de sodium pour tuer un chat en 20 à 30 minutes, ou bien 0 gr. 10 à 0 gr. 30 par jour pour le tuer en quelques jours.

Il est difficile, de ces expériences, de déduire la dose léthale rapportée au kilog. d'animal.

C'est pourquoi nous avons entrepris une série d'expériences pour essayer de préciser la plus petite quantité de nitrite de sodium, qui, administrée par voie buccale, est mortelle pour le chat.

Pour nous rapprocher davantage des conditions de l'intoxication humaine, et éviter l'anesthésie par l'éther, nous avons fait ingérer au chat, maintenu à jeûn pendant 24 heures, des boulettes de viande contenant chacune dix centigrammes de nitrite de sodium pur cristallisé. La plupart des animaux ont absorbé ainsi sans difficulté le toxique, qu'ils refusaient énergiquement de boire en solution dans le lait.

Les premiers symptômes apparaissent très précocement; le chat, qui prend voracement les premières boulettes, se montre de plus en plus réticent. Ni le lait, ni la viande fraîche ne peuvent exciter son appétit. Il tourne lentement dans sa cage, puis s'immobilise, et, après quelques efforts, vomit abondamment. Ces vomissements, dans lesquels on peut retrouver plusieurs boulettes intactes, éliminent une grande partie du poison. Nous avons pu y doser dans certains cas, jusqu'à 30 % de la dose ingérée.

En moins d'un quart d'heure on voit apparaître la cyanose

du museau. Le chat se couche sur le flanc, puis se relève en poussant de grands miaulements.

Bientôt, il devient dyspnéique, et l'on voit une spume abondante perler à la pointe de sa langue violacée. Quelquefois, il est en proie à de violentes convulsions. Puis il tombe dans le coma; on observe souvent alors un relâchement des sphincters, que nous avons noté, également, au cours de l'intoxication humaine. La dyspnée s'accentue et l'on observe fréquemment un rythme de Cheyne-Stokes. La mort survient entre trente minutes et trois heures.

Notre expérimentation, qui a porté sur sept chats, peut être brièvement consignée dans le tableau suivant :

TABLEAU II

POIDS du chat en kg.	QUANTITÉ ingérée en gr.	DOSE ingérée en gr./kg.	OBSERVATIONS
4,240	1,30	0,306	Vomissements, dyspnée. Meurt en 42 minutes.
3,250	1,20	0,34	Vomit, convulsions. Meurt en 31 minutes.
3,800	1,00	0,263	Vomit. Meurt en 1 h. 17 minutes.
4,180	1,00	0,238	Vomit. Meurt en 1 h. 25 minutes.
3,500	0,70	0,20	Vomit tardivement. Meurt en 1 h. 50 minutes.
3,360	0,50	0,146	Cyanose, grand abattement. Survit.
3,270	0,50	0,152	Cyanose, asthénie. Meurt en 2 h. 48 minutes.

L'examen de ce tableau montre que la toxicité du nitrite de sodium est plus grande pour le chat que celle qui ressort des travaux antérieurs. Assez difficile à préciser, à cause des vomissements, souvent très précoces, la dose léthale paraît cependant être voisine de 0,15 gr./kg.

3° *Lapin.*

Les expérimentateurs qui ont essayé sur le lapin la toxicité du nitrite de sodium, ont généralement administré ce sel par voie sous-cutanée ou par voie intra-veineuse. Cet animal, cependant, devrait permettre une étude correcte de l'intoxication par voie buccale, car il ne vomit pas, et peut aisément, à l'aide d'un simple entonnoir, absorber le nitrite en solution aqueuse.

Sous forme de solution à 5 %, préparée toujours extemporanément, nous avons, par ce procédé, fait ingérer au lapin des quantités variables de toxique afin d'essayer de déterminer la dose mortelle dans ces conditions.

Les premiers signes de l'intoxication apparaissent un peu plus tardivement que chez le chien ou le chat; l'évolution, par contre, est en général plus rapide. Vingt minutes environ après l'ingestion, l'animal s'immobilise et devient oppressé. Son museau et la face interne de l'oreille prennent une teinte violacée. La cyanose est encore plus accusée au niveau de la langue et s'étend dans toute la cavité buccale. Il marche avec difficulté, se couche sans pouvoir conserver une position verticale. Sa tête surtout s'incline progressivement à droite et l'on voit ses longues oreilles se pencher lentement vers le sol. Puis brusquement il se redresse, pour être entraîné alors vers la gauche et effectuer ainsi pendant quelques minutes une sorte de balancement rythmé.

Parfois, il part en courant dans le laboratoire, se heurte au mur, s'arrête, traverse de nouveau la pièce sans se soucier des obstacles, puis s'effondre et se couche sur le flanc.

La cyanose et la dyspnée augmentent. L'animal ne peut plus se relever. En proie à de violentes convulsions, il se

roule à terre et l'on voit une spume abondante sortir de ses lèvres bleutées.

Après quelques inspirations profondes et bruyantes, entrecoupées par de longues périodes d'apnée, il ne tarde généralement pas à succomber. A cette phase terminale on note assez souvent du hoquet.

On peut encore résumer dans un tableau le résultat de nos expériences qui ont porté sur sept lapins jeunes et vigoureux.

TABLEAU III

POIDS du lapin en kg.	QUANTITÉ ingérée en gr.	DOSE ingérée en gr./kg.	OBSERVATIONS
I. 2,410	1	0,415	Meurt en 28 minutes.
II. 1,920	0,60	0,312	Meurt en 40 minutes.
III. 2,870	0,80	0,278	Meurt en 32 minutes.
IV. 1,600	0,40	0,25	Meurt en 35 minutes.
V. 1,780	0,40	0,223	Meurt dans la nuit.
VI. 2,050	0,40	0,195	Survit.
VII. 1,930	0,40	0,207	Profonde asthénie. Survit.

On voit immédiatement que la dose léthale est comprise entre 0,20 et 0,25 gr./kg. Si une quantité inférieure à 0,20 gr./kg., bien que laissant apparaître des phénomènes toxiques très graves, ne s'avère pas suffisante pour provoquer la mort, on peut conclure nettement que toute dose supérieure à 0,25 gr./kg. est régulièrement et rapidement mortelle pour le lapin. Nous adopterons donc ce chiffre comme dose léthale per os.

4° *Cobaye.*

Les expériences de Zeki Z. Djabi [**1046**] montrent « que la dose de nitrite de soude mortelle pour le cobaye, par voie

buccale, est d'environ 40 centigrammes par kilog de poids corporel. Cette dose détermine une intoxication aiguë évoluant très rapidement, la mort se produisant en vingt minutes ».

Pour étudier l'action du nitrite de sodium sur la muqueuse gastrique (voir chapitre XII), nous avons fait absorber à six cobayes des doses variables d'une solution aqueuse renfermant par litre 50 grammes de ce sel. Nous avons été conduits à renouveler quotidiennement l'administration du toxique, ce qui, évidemment, ne rend pas nos expériences exactement superposables à celles que nous venons de décrire pour les animaux précédents.

Nous les résumons toutefois dans le tableau IV. (Voir page suivante.)

Compte tenu de la réserve faite précédemment, on voit que si certains animaux ont succombé à des doses voisines de 0,20 gr./kg., d'autres, par contre, se sont montrés beaucoup plus résistants. L'un d'eux a pu ingérer, en un mois, plus de 1 gr. de nitrite par kg. de poids corporel sans présenter de manifestations pathologiques.

A part cette exception, qui relève d'ailleurs de l'intoxication chronique, on peut admettre avec Zeki que l'administration par voie buccale de 0 gr. 40 par kg. est toujours mortelle chez le cobaye.

B. Toxicité du nitrite de sodium administré en injection sous-cutanée.

1° *Chien.*

En employant des solutions à 5 %, Dossin [**247**], d'après les résultats obtenus sur 14 chiens de taille diverse, fixe la dose léthale, par voie sous-cutanée, entre 5 et 7 centigrammes par kilog d'animal.

De son côté, Barth [**60**] donne la dose de 0,05 gr./kg. comme mortelle pour le chien. Nous adopterons la dose moyenne de 0,06 gr./kg.

TABLEAU IV

POIDS du cobaye (en kg.)	DOSE ingérée quotidiennement (en gr.)	DOSE totale rapportée au kg. (en gr./kg.)	OBSERVATIONS
I. 0,310	0,05	0,16	Meurt en 40 minutes.
II. 0,380	0,05	0,13	Survit.
	+ 0,05	0,26	Meurt en 30 minutes.
III. 0,455	0,01	0,022	Aucun phénomène toxique.
	+ 0,01	0,044	Aucun phénomène toxique.
	+ 0,01	0,066	Aucun phénomène toxique.
	+ 0,01	0,088	Aucun phénomène toxique.
	+ 0,05	0,197	Meurt en 10 minutes.
IV. 0,460	0,15	0,325	Meurt en 17 minutes.
V. 0,330	0,025	0,076	Aucun phénomène toxique.
	+ 0,025	0,152	Aucun phénomène toxique.
	+ 0,025	0,228	Aucun phénomène toxique.
	+ 0,025	0,304	Aucun phénomène toxique.
	+ 0,05	0,456	Meurt en 27 minutes.
	0,025	0,0367	Aucun phénomène toxique.
VI. 0,680	× 30	1,10	Aucun phénomène toxique.
	+ 0,05	1,17	Aucun phénomène toxique.
	+ 0,10	1,32	Aucun phénomène toxique.
	+ 0,15	1,54	Meurt en 5 minutes.

2° *Chat.*

Chez le chat, la dose léthale paraît être un peu plus faible. Les expériences effectuées par SAKURAÏ [**863**] permettent de la fixer à 0,0345gr./kg. La cyanose et la dyspnée, qui apparaissent très précocement (de 15 à 25 minutes) sont les signes majeurs de l'intoxication. La mort survient au maximum deux heures après l'injection.

3° *Lapin.*

Le lapin est beaucoup moins sensible à l'action du nitrite de sodium. Sakuraï [loc. cit.] a montré que la dose minima mortelle, par voie sous-cutanée, était de 0,17 gr./kg. Cette dose, qui est environ 5 fois plus forte que celle qui est nécessaire pour tuer le chat, provoque des phénomènes toxiques comparables et amène la mort en moins de deux heures (entre 55 minutes et 1 h. 50).

4° *Cobaye.*

Avec 0,27 gr./kg., Ducou [**258**] a vu succomber un cobaye en 40 minutes. Une injection de 0,12 gr./kg. a suffi pour tuer une femelle gravide en une heure et demie environ.

Nos propres expériences nous autorisent à admettre avec Zeki Z. Djabi [**1046**] que la dose de 0,20 gr./kg. est fatale par voie sous-cutanée.

C. Toxicité du nitrite de sodium administré par voie endoveineuse.

1° *Chien.*

Il ressort des expériences de Dossin [**247**] que si la dose de 0,03 gr./kg., injectée dans la veine crurale, ne paraît pas suffisante pour tuer un chien, la dose de 0,05 gr./kg. provoque au contraire une intoxication mortelle. Hug [**484**] affirme que « la dose de 0,05 gr./kg. de nitrite de soude intraveineux est toujours mortelle chez le chien » et que la dose de 0,04 gr./kg. peut être mortelle. Nous avons d'ailleurs observé que l'injection lente dans la veine fémorale d'une solution de nitrite de sodium tue le chien en quelques minutes à la dose de 0,10 gr./kg.

2° *Chat.*

Rappeport-Lewey [**809**] étudiant la vitesse de formation de la méthémoglobine sous l'action de l'injection intra-veineuse de nitrite de sodium, a perfusé ce sel, en solution aqueuse,

dans la jugulaire de quelques chats, jusqu'à arrêt de la respiration.

Reprenant ses propres expériences et calculant les quantités de nitrite de sodium injectées au moment de la mort, nous pouvons dresser le tableau ci-dessous :

TABLEAU V

POIDS de l'animal en kg.	CONCENTRATION NOONa %	VITESSE de l'injection cc/min.	DOSE injectée (gr./kg.)	DURÉE de la survie min.
2,886	1,1	0,2	0,0616	28 minutes.
2,660	1,1	0,1	0,0451	41 minutes.
1,925	1,1	0,05	0,0374	68 minutes.
1,900	0,22	0,125	0,01925	70 minutes.

A la vitesse optima d'injection, fixée par Rappeport-Lewey à 0,004 mol/kg. en 1 minute, la dose léthale est donc voisine de 0,020 gr./kg.

Partant de ces données, nous avons administré, par voie endoveineuse, au chat, préalablement anesthésié par le chloroforme (*), des doses de nitrite de sodium variant de 0,020 à 0,030 gr./kg. Nous avons utilisé à cet effet une solution à 1 % (1 cc. = 0 gr. 01), rendue isotonique par addition de chlorure de sodium. Chaque prise d'essai était ramenée au volume fixe de 10 cc. à l'aide de sérum chloruré et injectée dans la saphène ou la jugulaire (suivant la grosseur de l'animal), en trente secondes exactement. Les résultats de cinq expériences sont consignés dans le tableau VI, page 157.

En admettant que la toxicité du nitrite de sodium soit un peu augmentée chez l'animal anesthésié (Sakuraï) on peut cependant fixer la dose léthale aux environs de 0,028 gr./kg.

(*) Cette anesthésie très légère n'était maintenue que le temps strictement nécessaire pour maîtriser l'animal et dénuder la saphène.

TABLEAU VI

POIDS de l'animal en kg.	CONCENTRATION NOONa %	QUANTITÉ totale injectée en cc.	DOSE en gr./kg.	OBSERVATIONS
2,380	1	4,8	0,0201	Meurt en 1 h. 50 minutes.
1,800	1	5	0,0277	Meurt en 2 h. 20 minutes.
2,920	1	7	0,024	Cyanose, vomissements, convulsions. Après 5 heures, abattement, survit.
3,250	1	10	0,0308	Meurt en 57 minutes.
2,130	1	8	0,0281	Meurt en 2 h. 40 minutes.

3° *Lapin.*

Bénédet [**72**] fixe la dose léthale par voie endoveineuse pour le lapin à 0,0345 gr./kg. A ce taux, qui nous paraît un peu bas, la mort peut survenir entre plusieurs heures et cinq jours.

Oltmann et Crandall [**734**], qui ont étudié la toxicité comparée de la trinitrine et du nitrite de sodium chez les lapins, ont trouvé que par voie endoveineuse, la mort survient pour des doses comprises entre 80 et 90 mmg./kg. Ces résultats sont confirmés par Rappeport-Lewey [**809**] qui fixe la dose minima mortelle à 0,0876 gr./kg. Toutefois, la dose sûrement mortelle est de 0 gr. 12 par kilog.

Nous pouvons résumer l'ensemble de ces données dans le tableau VII, page 158.

L'examen de ce tableau montre que le chien est environ deux fois plus sensible à l'action du nitrite de sodium que le lapin et le cobaye. Il semble être l'animal de choix pour l'expérimentation, la sensibilité humaine étant cependant encore plus grande à l'égard de ce toxique.

TABLEAU VII

DOSES LETHALES DU NITRITE DE SODIUM

Espèce animale	VOIE D'ADMINISTRATION			Référence
	Intra-veineuse en gr./kg.	Sous-cutanée en gr./kg.	Buccale en gr./kg.	
Chien. . . .	0,05	0,05-0,07	»	Dossin.
	0,04-0,05	»	»	Hug.
	»	0,05	»	Barth.
	»	»	0,20	Blanc.
Chat.	0,028	»	0,15	Blanc.
	»	0,035	»	Sakuraï.
Lapin. . . .	0,0345	»	»	Bénédet.
	0,08-0,09	»	»	Oltmann-Grandall.
	0,0876-0,12	»	»	Rappeport-Lewey.
	»	0,143	»	Barth.
	»	0,170	»	Sakuraï.
	»	»	0,25	Blanc.
Cobaye . .	»	0,20	0,40	Zeki Z. Djabi.
	»	»	0,20-1 gr.	Blanc.

§ 3. — TOXICITÉ POUR L'HOMME

Si l'on admet avec Hug [**484**] que la dose léthale pour l'homme par voie intra-veineuse est sûrement inférieure à 0,02 gr./kg., on voit que la toxicité du nitrite de sodium est au moins deux fois plus faible pour le chien que pour l'être humain. On peut en déduire que par voie buccale, 6 à 8 gr. de ce sel peuvent suffire à intoxiquer mortellement un adulte de poids moyen.

Cette conclusion est en parfait accord avec les observations que nous rapportons. Il a suffi en effet d'une, et parfois d'une demi-galette, c'est-à-dire de 5 à 12 grammes de nitrite de

sodium, pour provoquer des accidents très graves, qui, sans l'intervention d'une thérapeutique énergique, auraient conduit sans doute à enregistrer un nombre beaucoup plus important de décès.

Une intoxication humaine, qui revêt le caractère d'une véritable expérimentation, vient d'ailleurs à l'appui de cette thèse.

Le 5 juillet 1942, convaincu par les résultats de nos premières analyses que la cause de l'empoisonnement collectif dont nous avons fait le récit, était bien due à la substitution de nitrite de sodium au bicarbonate d'ammonium utilisé comme levure, nous nous sommes rendus, accompagnés du commissaire de police, au domicile du pâtissier D... Bien que fort déprimé, celui-ci répondit à nos questions et nous donna des renseignements assez précis sur la fabrication des galettes criminelles, dont il ignorait encore le principe toxique. Il reconnut avoir entamé à cette occasion le fût de levure chimique, dont il usa comme l'on sait. Il nous accompagna ensuite jusqu'au dit fût dont nous brisâmes les scellés pour effectuer un nouveau prélèvement de confirmation. Mais comprenant alors le vrai rôle de cet « ersatz », cet homme fut assez habile pour en prendre à notre insu, dans le creux de la main, quelques grammes qu'il avala aussitôt.

Il était 18 h. 30. Le commissaire apposa de nouveaux scellés sur le couvercle du fût, et après avoir échangé quelques paroles avec le pâtissier nous allâmes rejoindre la voiture qui nous attendait. A peine avions-nous démarré, que les cris angoissés de M^me^ D... nous rappelèrent à la pâtisserie.

Nous trouvâmes alors M^r^ D... étendu sur le sol, le facies livide, les lèvres bleutées, en proie à de violents vomissements aqueux dont la majeure partie put être recueillie dans une cuvette et transvasée aussitôt dans un flacon canette hermétiquement fermé.

Dix minutes environ s'étaient écoulées depuis l'absorption du poison.

Transporté aussitôt à l'Hôtel-Dieu, où il arriva dans le coma, M^r^ D..., comme on le verra dans l'observation que nous rap-

portons plus loin, put cependant être arraché à la mort. A peu près guéri le lendemain, il prétendit avoir « goûté » le toxique pour « vérifier l'hypothèse fantaisiste de l'expert ».

Sans discuter la véracité de cette affirmation, nous pouvons dire que l'épreuve gustative avait été généreuse. Le liquide incolore, vomi peu de temps après l'ingestion, accusa en effet à l'analyse 16 gr. 80 par litre de nitrite de sodium. La quantité recueillie étant de 320 cc., c'est un minimum de 5 gr. 38 qui avait été ainsi rejeté à l'extérieur.

Nous fûmes en outre frappés, à l'ouverture de la bouteille contenant ce vomissement, par sa forte odeur nitreuse et par la couleur jaunâtre de l'atmosphère qui le surmontait.

Déplacé par l'acide chlorhydrique du suc gastrique abondamment secrété par l'estomac absolument vide de tout aliment (*), le nitrite de sodium avait manifestement subi une décomposition partielle, entachant nos résultats d'une erreur par défaut.

Nous avons d'ailleurs invité le pâtissier à jeter sur le plateau d'une balance une quantité de nitrite de sodium à peu près équivalente à celle qu'il avait absorbée. Trois essais, très comparables, nous permettent d'évaluer de 15 à 20 grammes la quantité de toxique qui a dû être ingérée. Si nous en défalquons la fraction rejetée, il apparaît qu'une dizaine de grammes — 15 au maximum — ont été capables de mettre en danger les jours d'un homme de 82 kilogs.

L'expérimentation sur l'animal, et les constatations faites à l'occasion des intoxications humaines soulignent donc le grand pouvoir toxique du nitrite de sodium. Elles font ressortir en outre l'influence de nombreux facteurs, dont l'intervention, souvent imprévisible, rend parfois illusoire la signification de la dose léthale.

Comme nous allons le voir dans les chapitres suivants, le nitrite de sodium, en effet, ne provoque aucune lésion orga-

(*) L'hypersécrétion gastrique sous l'action du nitrite de sodium a été particulièrement mise en relief par Bergman (80), et étudiée par Dimitriu (235) et ses collaborateurs (234).

nique, mais agit essentiellement sur le sang. Son action dépend de la vitesse d'absorption du poison. Ce fait général, d'après Geppert [**356**], dans ce cas particulier, comme l'a montré Rappeport-Lewey [**809**], présente un optimum variable suivant l'espèce animale. La gravité de l'intoxication est en outre conditionnée par la nature du sol hématique du sujet et par la susceptibilité individuelle. Ces facteurs inconnus, comme l'indiquent magistralement Duvoir et Dérobert [**267**], ne sont peut-être que le reflet de l'activité oxydo-réductrice de l'organisme (*).

En conclusion, le nitrite de sodium a, pour l'homme, une toxicité plus forte que celle que Kohn-Abrest avait cru pouvoir déduire d'essais expérimentaux sur le cobaye.

Sans avoir la violence des cyanures, dont on peut le rapprocher par le caractère dramatique du tableau clinique observé au cours des intoxications aiguës qu'il provoque, il est susceptible, à la dose de 0,10 à 0,20 gr./kg., de donner, par simple ingestion, des accidents très graves pouvant amener rapidement la mort (**).

(*) Faut-il y rattacher le fait, curieux à signaler, que le nitrite de sodium, dont la toxicité est si grande pour l'enfant, semble n'avoir qu'une influence très réduite sur la vie fœtale?

Brachet (259) rapporte le cas d'une jeune femme enceinte de cinq mois, qui, malgré une intoxication accidentelle — d'ailleurs légère — par le nitrite de sodium, eut une grossesse absolument normale.

Nous avons, pour notre part, intoxiqué violemment une chienne de trois ans. A la suite d'ingestion renouvelée de nitrite de sodium, elle tomba dans un coma profond, qui, sans le secours d'une thérapeutique énergique, aurait certainement évolué vers la mort. Dix-sept jours après sa guérison, elle mettait au monde six petits chiots dont la vigueur prouvait amplement que l'intoxication maternelle n'avait pu entraver leur parfait développement.

(**) Une note récente de MM. Griffon et Le Breton [**382** bis], parue au cours de l'impression de ce travail, attribue au nitrite de sodium une toxicité bien supérieure à celle que nous venons d'établir. La dose mortelle qu'ils admettent est précisément celle que Rabuteau [**804**] affirme avoir ingérée volontairement *sans éprouver rien de bien appréciable.*

Bien que convaincu de la grande toxicité du nitrite de sodium, nous ne pensons pas qu'un adulte puisse trouver la mort dans l'absorption, même en une fois, d'un à deux grammes de ce sel.

CHAPITRE VIII

Recherche toxicologique du Nitrite de sodium

Nous avons vu que par son double caractère oxydant et réducteur, le nitrite de sodium est un composé assez peu stable, surtout en solution aqueuse. La présence de matières organiques ne saurait accroître sa stabilité.

Il faut reconnaître cependant que, mélangé à une pâte riche en farine et en sucre, il résista fort bien, pendant une demi-heure, à la température du four de pâtissier.

L'acide azoteux lui-même, réputé encore plus instable, ne disparaît pas complètement à la cuisson, puisque Kohn-Abrest [**1047**] a pu retrouver dans la mie d'un pain préparé avec de la farine blanchie sous l'action des vapeurs nitreuses près de 50 % de l'acide azoteux trouvé à l'analyse préalable de la farine panifiée.

Nous avons été, d'autre part, surpris de constater la parfaite conservation des nitrites dans nos galettes, sous l'action du temps. L'analyse de deux galettes, effectuée plus de deux ans après leur fabrication, nous a permis de retrouver un taux de nitrite légèrement inférieur au taux initial :

GALETTE	Taux initial °/₀ (1942)	Taux actuel °/₀ (1945)
II	10,7	9,3
VI	12,3	11,1

Si l'on tient compte de la perte de poids due à la dessiccation — dont nous n'avons pu d'ailleurs déterminer l'importance — on peut admettre que la toxicité de ces gâteaux n'a pas subi de changement notable par vieillissement.

Par contre, un fragment de galette, maintenu à l'humidité, exhalait, quelques mois plus tard, une forte odeur ammoniacale, traduisant manifestement une réduction importante des nitrites qu'elle contenait.

La recherche du nitrite de sodium dans les milieux biologiques doit être faite très précocement.

Il semble, en effet, que les phénomènes de putréfaction sont susceptibles de modifier rapidement les résultats, soit en provoquant la disparition des nitrites, soit, au contraire, comme le pense Musso [718], en permettant leur formation « aux dépens des nitrates sous l'influence des matières organiques ».

Cependant, Martin et Manceau [661], n'ayant pu mettre en évidence cette cause d'erreur, concluent que la putréfaction ne doit pas empêcher une recherche toxicologique correcte du nitrite de sodium.

Les méthodes d'analyse sont assez délicates : elles comportent une séparation préalable de la matière organique et une concentration ultérieure de la solution d'épuisement.

Nos principaux essais ont porté sur les viscères, sur l'urine et sur le sang.

§ 1er. — CARACTÉRISATION ET DOSAGE DU NITRITE DE SODIUM DANS LES VISCÈRES

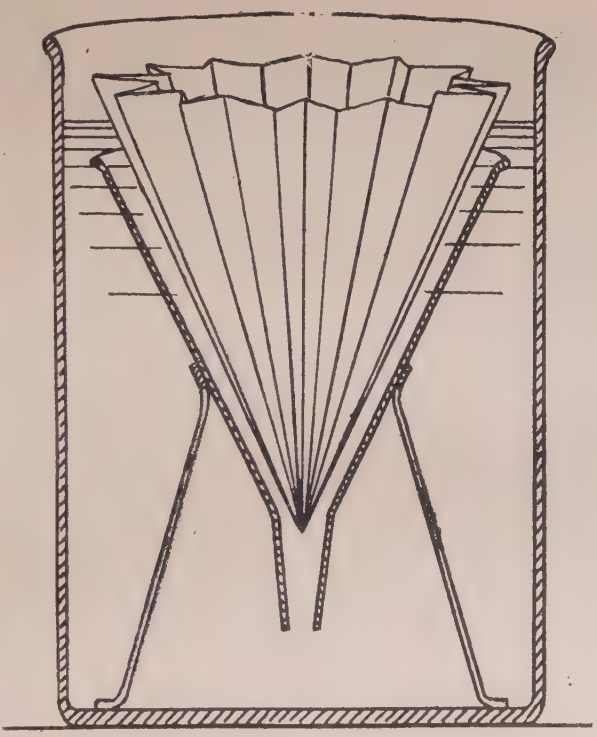
Pour séparer le nitrite de sodium des viscères, deux procédés peuvent être utilisés : la dialyse et la défécation. Nous avons en outre mis au point un procédé spécial : la distillation en atmosphère inerte.

1° Dialyse.

Le nitrite de sodium est un cristalloïde qui traverse facilement les membranes semi-perméables. On peut donc l'extraire d'une bouillie viscérale, à l'aide du dialyseur de Graham.

La bouillie, aussi fine que possible, est introduite dans le dialyseur que l'on plonge dans l'eau distillée. Après douze heures de contact, on recherche les nitrites dans le dialysat.

L'opération peut être réalisée plus commodément et plus rapidement en prenant une feuille de papier parchemin humide, que l'on façonne en forme de filtre à plis et que l'on introduit dans un entonnoir à douille courte, de dimension assez petite pour permettre au parchemin de dépasser notablement vers le haut. L'entonnoir est placé sur un petit trépied en verre et l'ensemble est introduit dans une large éprouvette ou dans un bécher. Après avoir mis dans le filtre dialyseur la fine bouillie d'organes, on verse dans l'éprouvette de l'eau distillée, dont le niveau doit dépasser de 1 centimètre environ le bord supérieur de l'entonnoir. Dans ces conditions, l'eau qui s'interpose entre



le parchemin et l'entonnoir se charge par dialyse de matière saline, devient plus dense et tombe au bas de l'éprouvette par la douille de l'entonnoir. Elle est alors remplacée par de l'eau distillée pure qui arrive au contact du papier par le bord supérieur de l'entonnoir. Ce dialyseur, de confection très facile et d'encombrement réduit, permet une diffusion rapide des sels dans un minimum de solvant.

Cependant, étant donné le taux toujours très faible des nitrites, il faut, en général, concentrer le dialysat par évaporation dans le vide avant d'appliquer une des réactions caractéristiques que nous avons indiquées.

C'est par ce procédé que nous avons recherché les nitrites dans les viscères des victimes de l'intoxication précédemment rapportée.

Nos déterminations ont été purement qualitatives, car la dialyse, pour être à peu près totale, demande un temps très long et le renouvellement fréquent de l'eau servant à l'épuisement. Mais, après douze heures de contact, le dialysat est déjà nettement coloré en jaune, ce qui indique que la vitesse de diffusion des matières organiques n'est pas à négliger. Les mesures quantitatives avaient d'ailleurs pour nous perdu tout intérêt, car à cette période chaude de l'année les pièces d'autopsie, dès leur prélèvement, étaient déjà en voie de putréfaction. Malgré l'addition de quelques gouttes de chloroforme, leur conservation fut mal assurée pendant les trois semaines qui furent consacrées à leur examen.

Pour chaque cadavre, nous avons recherché les nitrites dans l'estomac et son contenu, l'intestin, le foie, la rate, les reins, les poumons, le cœur et le cerveau.

Mode opératoire. — Cent grammes d'organes, après passage au hachoir mécanique, sont finement broyés au mortier avec la moitié de leur poids d'eau. La bouillie obtenue est versée dans le dialyseur qui plonge lui-même dans 500 à 600 cc. d'eau distillée. Après six heures de contact, on alcalinise le dialysat par quelques centimètres cubes de soude normale, puis on le

concentre dans le vide jusqu'à un volume de 50 cc. environ. Le résidu est alors divisé en cinq parties égales.

Sur les trois premières on effectue la recherche des nitrites :

a) Par le réactif ferro-résorcinique (*);

b) Par la diphénylamine en solution sulfurique;

c) Par la réaction à la nitroso-antipyrine.

En l'absence de réaction positive nette, on réserve les deux dernières parties pour des réactions plus sensibles, telles que la réaction de Griess-Ilosvay, ou notre réaction à l'antipyrine — acide chromique.

Nous avons ainsi caractérisé les nitrites sans difficulté dans tous les viscères examinés au cours des premiers jours, les colorations obtenues étant souvent intenses, en particulier sur le dialysat du tube gastro-intestinal.

Par contre, l'examen des viscères du sieur V..., entrepris dix-huit jours après le prélèvement d'autopsie, nous a donné des résultats négatifs, sauf pour l'estomac et l'intestin, dont le dialysat devenait franchement rose sous l'action du réactif de Griess.

2° Défécation.

Le procédé par défécation présente l'avantage d'être plus rapide et de se prêter à des mesures quantitatives.

Nous l'avons appliqué au dosage des nitrites dans les viscères d'animaux soumis à l'expérimentation.

Mode opératoire. — L'échantillon d'organe, préalablement pesé, est finement broyé au mortier avec son poids d'eau distillée. Après deux heures de contact, on décante sur un filtre le liquide surnageant et on reprend le résidu laissé dans le mortier par un volume égal de soude centinormale. On laisse macérer une heure, puis on décante de nouveau. Après un troisième épuisement fait dans les mêmes conditions, mais

(*) Celui-ci ne pouvant être utilisé en milieu alcalin, il convient d'aciduler la prise d'essai par quelques gouttes d'acide sulfurique au 1/10.

pendant une demi-heure et avec de l'eau distillée, on jette le contenu du mortier sur le filtre, on lave le mortier et le pilon, et on verse les eaux de lavage sur le résidu de la filtration. On poursuit le lavage de ce résidu jusqu'à ce que le volume du filtrat atteigne une valeur fixe, représentant environ quatre fois le poids de la prise d'essai (soit 100 cc. pour une prise d'essai de 25 gr.).

Le filtrat est alors additionné du 1/20 de son volume d'une solution concentrée de sous-acétate de plomb. On agite et, après dix minutes de repos, on élimine l'excès de plomb par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10 % (*). On complète alors à volume connu avec de l'eau distillée, on agite vigoureusement, on abandonne dix minutes au repos et on filtre.

Pour une prise d'essai de 25 grammes, le volume total peut être amené à 125 cc. et on recueille aisément 60 cc. de filtrat, correspondant à 12 grammes de viscères. Si le filtrat est clair, la recherche des nitrites peut être effectuée directement sur une prise d'essai de 10 cc. par le réactif de Griess-Ilosvay. S'il est coloré, on l'évapore au bain-marie jusqu'à consistance pâteuse, on traite le résidu par quelques grammes de noir animal, puis on reprend par 10 cc. d'eau distillée. On filtre, on lave le résidu à deux reprises par 5 cc. d'eau distillée, et le liquide clair peut servir à la recherche ou au dosage des nitrites soit par le réactif de Griess, soit par le réactif de Lombard. Ce dernier, recommandé par Paul [**754**] et ses collaborateurs, se prête mieux à des mesures colorimétriques, par comparaison avec une gamme étalon.

3° Distillation.

La dialyse et la défécation présentent l'inconvénient d'être des méthodes très lentes exigeant en général une concentration assez poussée des liquides d'épuisement. Cette concentration

(*) On détermine par un essai préliminaire le volume de solution de carbonate de soude qui est nécessaire pour précipiter la totalité du plomb contenu dans 1 cc. de la solution de sous-acétate utilisée. Il est ainsi facile de connaître la quantité de carbonate de soude que l'on doit ajouter. Le sulfate de sodium en solution à 20 % permet également une élimination satisfaisante de l'excès de plomb.

peut être obtenue plus rapidement en utilisant une méthode distillatoire en présence d'un acide organique (citrique, tartrique, acétique).

L'acide azoteux est un acide faible et instable qui se détruit facilement en donnant de l'oxyde azotique et des vapeurs rutilantes. Toutefois, en milieu très dilué, sa stabilité est supérieure à celle qu'on lui attribue généralement. Si bien que Fresenius [**336**] préconise la distillation des eaux douces en présence d'acide acétique pour augmenter la sensibilité des méthodes de recherches de l'acide nitreux.

Puisque, d'autre part, le nitrite de sodium semble ne pas entrer en combinaison directe avec les matières organiques, dont la simple dialyse suffit à le séparer, nous avons pensé qu'on pouvait essayer avec avantage la distillation en milieu acide telle qu'on la pratique pour la recherche des poisons volatils.

Nous avons d'abord réalisé des expériences « in vitro ». Une bouillie viscérale saine était additionnée d'une quantité connue (0,001 à 1 %) de nitrite de sodium. Après avoir ajouté quelques cristaux (10 % environ) d'acide tartrique, on distillait le mélange dans l'appareil de Schloesing-Aubin. Pour éviter toute perte, l'extrémité du réfrigérant plongeait dans une solution de soude N (10 cc.). Lorsque l'on avait recueilli environ 20 cc. de distillat, on saturait l'alcalinité par 10 cc. d'acide sulfurique normal, puis on complétait le volume à 50 cc. avec de l'eau distillée. Sur une partie aliquote de la solution ainsi obtenue, on recherchait et dosait colorimétriquement les nitrites en utilisant, suivant le cas, le réactif ferro-résorcinique ou le réactif de Griess-Ilosvay. La réaction était toujours positive, mais faisait apparaître un déficit en nitrite d'autant plus important que la concentration initiale était plus forte. On observait d'ailleurs parallèlement un accroissement d'intensité de la teinte orangée de l'atmosphère du ballon.

Des essais par entraînement à la vapeur d'eau nous donnèrent des résultats exactement comparables.

Nous avons pensé qu'il pourrait être avantageux d'opérer en atmosphère inerte. L'azote étant le gaz le plus convenable à

cet effet, nous avons adopté la technique suivante qui donne des résultats presque quantitatifs.

Les viscères, préalablement pesés, sont broyés au mortier avec du sable de Fontainebleau et de l'eau distillée. La bouillie viscérale est introduite dans un ballon de 500 cc. fermé par un bouchon percé de trois trous. Le premier donne passage au tube adducteur d'azote, ce gaz étant purifié dans un flacon laveur contenant de la soude, et servant de compte-bulles. Le second est relié au réfrigérant dont l'extrémité inférieure plonge dans la soude. Enfin, le troisième sert à introduire, par une ampoule à robinet, soit une solution concentrée d'acide tartrique, soit de l'acide acétique pur.

Après avoir chassé l'air de l'appareil, on règle le débit d'azote à un rythme assez lent (60 bulles à la minute environ), puis on introduit la solution acide et l'on chauffe progressivement. Grâce au dégagement gazeux permanent, l'ébullition peut être maintenue tranquille et on évite facilement les montées de soude ou de distillat dans le réfrigérant, phénomène que l'on observe fréquemment au cours des distillations simples lorsqu'une dépression légère se produit dans l'appareil.

En une demi-heure environ, l'opération peut être considérée comme terminée. On recueille alors de 30 à 40 cc. d'un liquide limpide qu'on additionne de 10 cc. d'acide sulfurique N et de quantité suffisante d'eau distillée pour porter le volume final à 50 cc.

Le dosage des nitrites peut être effectué volumétriquement ou par colorimétrie. Les résultats, toujours un peu faibles, accusent un déficit de 5 à 20 %.

La méthode est, avant tout, une méthode de recherche. Elle n'est applicable ni à l'urine, ni au sang, car l'urée en milieu acide et à chaud détruit très vite l'acide nitreux. Mais elle est intéressante pour faire un essai rapide sur les vomissements, les muscles, les viscères et les matières fécales. Cet essai doit être fait le plus tôt possible, car l'ammoniaque élimine encore l'acide nitreux.

On sait d'ailleurs que Musso et d'autres auteurs pensent que la putréfaction peut enlever à la recherche des nitrites une partie de sa signification.

Nous la recommandons tout particulièrement au toxicologue qui se trouve en présence d'un empoisonnement par toxique méthémoglobinisant : la même opération lui permettra de rechercher l'acide cyanhydrique, qui donne des symptômes d'intoxication tout à fait comparables à ceux que l'on observe sous l'effet du nitrite de sodium.

§ 2. — CARACTÉRISATION ET DOSAGE DU NITRITE DE SODIUM DANS L'URINE

Le nitrite de sodium se retrouve en petite quantité dans l'urine et il faut, en général, faire appel à des méthodes très sensibles pour l'y caractériser. Ce n'est qu'à la suite d'intoxication massive, ou sous l'action réductrice de certains ferments microbiens que l'on peut mettre en évidence des quantités notables de ce sel.

A un taux supérieur à cinq centigrammes par litre, la recherche s'effectue très simplement à l'aide de notre réactif ferro-résorcinique. 10 cc. d'urine sont additionnés de 1 cc. de réactif et l'on voit apparaître en quelques instants la coloration verte caractéristique.

Popper et Weiss [**787**] emploient la benzidine en solution acétique. Jaeggy et Lanz [**505**] utilisent un réactif en poudre qui offre l'avantage de se conserver bien mieux que le réactif de Griess. Sa composition est la suivante :

α – naphtylamine.....	6 grs. 20;
Acide sulfanilique.....	1 gr.
Acide citrique.	25 grs.

Une pincée de cette poudre permet de déceler NO_2^- à la con-

centration de 1/5 10^{-6}. Le staphylocoque et surtout le colibacille qui est le principal agent producteur de nitrites dans l'urine peuvent être dépistés par cette voie.

Dans le même but, Machold [**646**] indique une méthode de recherche qui, quoique moins sensible, est d'un emploi assez aisé. L'urine, additionnée d'iodure de potassium en milieu acide, est agitée avec du chloroforme. La mise en liberté d'iode par l'acide nitreux communique à la couche chloroformique une coloration rose dont l'intensité donne une idée approximative de la teneur de l'urine en nitrite de sodium.

Pour des dosages précis, il faut réaliser une défécation préalable de l'urine. Nous utilisons à cet effet une solution saturée de chlorure de plomb.

A 20 cc. d'urine, on ajoute 15 cc. d'une solution saturée de chlorure de plomb. On agite, et après quelques minutes de repos on ajoute encore 5 cc. d'une solution de sulfate de sodium à 10 %. L'excès de plomb étant ainsi éliminé, on filtre, et sur une partie aliquote du filtrat limpide et incolore, on effectue la recherche colorimétrique des nitrites soit par le réactif ferro-résorcinique, soit par le réactif de Griess-Ilosvay.

La méthode permet de retrouver intégralement des quantités connues de nitrite de sodium préalablement ajoutées à l'urine témoin. Les teintes obtenues sont exactement comparables à celles qu'on obtient à partir de solutions aqueuses de même concentration.

Sur la plupart des animaux soumis à l'intoxication expérimentale par le nitrite de sodium, nous avons recherché et éventuellement dosé les nitrites dans l'urine. Celle-ci était prélevée directement dans la vessie, quelques instants après la mort.

Nous avons ainsi constaté qu'on retrouve difficilement le nitrite de sodium à des taux dosables dans l'urine du lapin et du cobaye. Les volumes recueillis, souvent très faibles, ajoutent encore à la difficulté. Par contre, comme l'avait déjà observé Atkinson [**31**] le nitrite passe plus facilement en na-

ture dans l'urine du chien. Voici, à titre d'exemple, le taux d'élimination trouvé chez quelques animaux :

	POIDS en kg.	QUANTITÉ ADMINISTRÉE		TAUX urinaire NOONa en gr. par litre
		en gr.	en gr./kg.	
Chien n° 3..	7	5,60	0,80	0,30
— n° 4..	15,200	9,60	0,64	0,40
— n° 6..	5,400	0,813	0,15	0,10
— n° 7..	14,900	3,263	0,22	0,15
— n° 8..	20,400	2,09	0,1025	0,08
— n° 11	5,900	0,310	0,0525	0,20

Il est à noter que le chien n° 11, préalablement amputé de ses deux capsules surrénales, semble accuser un accroissement de l'élimination urinaire du nitrite de sodium.

§ 3. — CARACTÉRISATION ET DOSAGE DU NITRITE DE SODIUM DANS LE SANG

Stieglitz et Palmer [**926**] ont indiqué une méthode de dosage colorimétrique du nitrite de sodium dans le sang. Après une défécation assez longue par le sulfate de zinc, ils réalisent une diazotation avec l' α-naphtylamine et le β-naphtylamino-6-8-disulfonate de sodium.

Pour notre part, appliquant la réaction de Griess au dosage des nitrites du sang, nous avons obtenu des résultats rapides et précis en utilisant le mode opératoire suivant :

Dans un tube à essai, on introduit successivement, en agitant après chaque addition :

Sang total	4 cc.
Solution de sulfate de Zinc à 5 %	14 cc.
Soude normale	2 cc.

On laisse reposer quelques minutes et on filtre. Sur 10 cc. de filtrat, on dose le nitrite par la méthode de Griess-Ilosvay en comparant la teinte obtenue à une gamme étalon qui doit être préparée extemporanément.

Il y a avantage à utiliser un photocolorimètre à cellule photoélectrique, qui, outre la plus grande précision des résultats, permet de réaliser le dosage sur 1 ou 0,5 cc. de sang.

La détermination de la densité optique du milieu rose obtenu est faite au bout de 20 minutes sur l'échantillon et sur le témoin préparé avec une quantité connue de nitrite de sodium pur.

Nous avons vérifié expérimentalement l'exactitude de la méthode en l'appliquant à des échantillons de sang, de sérum et d'eau distillée, contenant une quantité connue de nitrite de sodium. Nous avons ainsi constaté que la défécation n'apporte aucune perte sensible, les chiffres trouvés étant toujours très concordants.

D'ailleurs, pour une recherche sommaire, on peut utiliser avec avantage le réactif chloruro-sulfurique (*) que nous avons préconisé pour la défécation du sang [**104**]. 5 cc. de sang sont additionnés d'un égal volume de réactif chloruro-sulfurique, ou mieux, de 20 cc. du même réactif dilué au 1/3.

Après filtration, on effectue la recherche des nitrites par la réaction à la nitroso-antipyrine ou par la méthode de Griess-Ilosvay.

*
**

(*) Nous rappelons la composition de ce réactif :

Chlorure de sodium.	100 gr.
Acide sulfurique pur (66° B.)....	20 cc.
Eau distillée, q. s. p.	500 cc.

La plupart des liquides biologiques peuvent être recherchés, et éventuellement dosés, par des procédés comparables. Dans bien des cas, la recherche directe est même possible, la défécation ne devenant nécessaire que si la coloration du liquide gêne l'appréciation de la réaction colorée.

CHAPITRE IX

L'élimination du Nitrite de sodium

Le nitrite de sodium est un poison diffusible que l'on trouve très précocement dans tous les organes et dans la plupart des humeurs.

Dans l'organisme, les nitrites ne s'accumulent jamais, et bien que certains processus soient susceptibles d'en produire aux dépens des nitrates, il est curieux de constater qu'on ne les retrouve dans les urines, dans le sang et dans les tissus qu'à des doses très faibles, hors de proportion avec la quantité ingérée.

Les nitrites s'éliminent donc peu en nature, mais sont transformés en nitrates, beaucoup moins toxiques, et peut-être, d'après Rabuteau [**804**], en vapeurs nitreuses, « qui s'éliminent ensuite par les voies respiratoires après s'être fixées sur les globules ».

Nous avons cherché à caractériser et à doser le nitrite de sodium dans les tissus et les humeurs de quelques animaux qui avaient succombé à l'intoxication expérimentale. Cette étude permet de se faire une idée de l'importance de l'élimination « en nature » pour des points variables de l'organisme animal.

§ 1er. — TISSUS

Les dosages que nous avons effectués dans les viscères des animaux soumis à l'intoxication expérimentale nous ont donné des résultats que nous condensons dans le tableau suivant :

TABLEAU I

ESPÈCE animale	QUANTITÉ administrée en gr./kg.	VOIE d'introduction	TAUX DE NITRITE DE SODIUM EN GR. %							
			Estomac	Intestin	Poumon	Cerveau	Cœur	Rate	Reins	Foie
Cobaye 1....	0,16	*Per os.*	0,002	0,0008	»	»	0,001	»	Traces.	Traces.
— 2....	0,26	»	0,003	0,001	0,0005	0,0003	»	»	Traces.	Traces.
— 3....	0,197	»	0,0035	»	»	»	0,002	»	»	Traces.
— 4....	0,325	»	0,002	»	0,0004	»	»	»	Traces.	»
— 5....	0,45	»	0,004	»	»	»	»	0,0002	0,00004	0,00002
— 6....	1,54	»	0,007	0,004	»	»	»	0,0003	0,0003	0,0003
Chien 1. ...	0,20	I. V.	0,0025	0,0008	0,0004	»	»	»	»	Traces.
Chien 3.	0,80	»	0,01	0,007	0,0024	0,004	0,004	0,0035	0,003	0,002
Chat 1.....	1,30	*Per os.*	0,009	0,009	0,0005	»	»	»	»	0,002
Chat 7.....	0,50	»	0,003	0,0025	»	»	»	»	»	Traces.
Lapin 4.....	0,375	*Per os.*	0,012	0,008	»	0,004	»	»	0,002	0,0015

On voit que l'estomac et l'intestin (surtout le duodénum et le jéjunum) sont, toutes choses égales d'ailleurs, les plus chargés en toxique.

Par contre, les poumons, le cerveau, le cœur, la rate, le rein et le foie en contiennent, par ordre décroissant, des quantités beaucoup plus faibles.

Il est à noter que l'élimination par le tube digestif se produit de façon constante, quelle que soit la voie d'introduction du poison. Gamgee et Leech [**579**] avaient déjà observé que l'injection sous-cutanée ou endoveineuse d'une solution de nitrite de sodium, fait apparaître rapidement la réaction des nitrites au niveau de l'estomac et de l'intestin. Elle provoque en outre une hypersécrétion glandulaire (gastrique, pancréatique, salivaire...), qui est une forme d'élimination du poison. Mise en lumière par Barlow [**56**] pour le pancréas, elle a été étudiée, dans l'estomac par Bergman [**80**], ainsi que par Dimitriu et ses collaborateurs [**234**] [**235**].

La disproportion du taux de nitrite de sodium retrouvé dans les viscères, par rapport à celui qui a été administré « in vivo », serait due, d'après Zeki Z. Djabi [**1047**], à la transformation très rapide des nitrites par les tissus animaux. « En effet, lorsque l'on mélange une quantité connue (1 centigr.) de nitrite de soude à des viscères, on n'en retrouve plus que des traces (environ 1/20 de milligr.) ».

Nous ne croyons pas cependant que cette transformation soit aussi importante après la mort et nous pensons, au contraire, qu'elle est l'apanage exclusif des tissus vivants.

C'est ainsi que nous avons pu retrouver à peu près intégralement le nitrite de sodium ajouté extemporanément à du muscle, du foie ou du cerveau, et que nous n'avons jamais observé avec le temps (les viscères étant conservés dans un frigidaire) des variations de titre comparables à ceux qu'indique Zeki Z. Djabi.

Le même phénomène a déjà été constaté pour les galettes de pâtissier. La matière organique semble n'avoir qu'une influence très réduite sur la stabilité du nitrite de sodium.

Cette stabilité n'implique pas cependant une résistance parallèle aux agents de la putréfaction. La molécule de nitrite de sodium, par sa double tendance à l'oxydation ou à la réduction, doit, au contraire, « a priori », être très sensible aux actions bactériennes. En fait, les expériences que nous avons pu faire pour préciser l'influence de la putréfaction sont assez discordantes. Tantôt, comme l'ont, de leur côté, vérifié Paul et ses collaborateurs [**754**], la destruction du nitrite de sodium s'est montrée « très intense » (*); tantôt, par contre, nous avons retrouvé des quantités notables de ce sel dans des viscères abandonnés sans précautions pendant deux et trois mois à la température extérieure (**).

Le toxicologue aura néanmoins intérêt à effectuer ses recherches aussi précocement que possible, et il ne devra pas oublier, lorsque les circonstances ne lui auront pas permis d'opérer sur des organes relativement frais, que, si la présence d'une dose insolite de nitrite plaide en faveur d'une intoxication aiguë, l'échec des réactions d'identification ne suffit pas pour exclure de façon formelle l'hypothèse de l'empoisonnement.

§ 2. — HUMEURS

1° *Le sang.*

Le sang renferme normalement du nitrite de sodium. Stieglitz et Palmer [**926**] l'évaluent en NO_2 à 0,5-1,6 γ pour 100 cc. de sang, soit, en moyenne, 1 γ %.

Cette concentration peut devenir mille fois plus forte au cours de l'intoxication. Mais elle diminue assez rapidement, et après quelques jours il n'est plus possible de déceler le toxique.

Ici, encore, la destruction du nitrite s'opère essentiellement « in vivo ». Toutefois, les éléments figurés semblent provoquer « in vitro » une transformation partielle du poison.

(*) C'est probablement la raison pour laquelle nous n'avons pu caractériser le nitrite de sodium dans tous les viscères des victimes de l'intoxication précédemment rapportée.

(**) Ces résultats sont en accord avec les observations de Griffon et Le Breton [**382** bis]. Loin de les généraliser cependant nous ne leur attribuons qu'un caractère exceptionnel, et nous ne pensons pas que la disparition des nitrites « post mortem » que nous avons observée en cours d'expertise et qu'ont relatée maints auteurs, puisse être imputée simplement à *une déficience des techniques mises en œuvre.*

L'expérience suivante, faite sur du sang humain recueilli sur liquoïde, nous paraît concluante à cet égard.

Dix cc. de sang total sont additionnés de 1 cc. d'une solution à 0,1 gr. $^0/_{00}$ de nitrite de sodium (1 cc. = 0,1 mgr.).

A un volume égal de plasma, séparé par centrifugation, on ajoute également 1 cc. de la même solution.

Sur des prises d'essai de 2 cc., on dose ensuite, à intervalles de temps réguliers, le nitrite de sodium résiduel, en utilisant à cet effet la méthode décrite au chapitre précédent.

Voici les résultats obtenus en prenant pour origine du temps, l'instant de la première mesure effectuée aussitôt après l'addition du nitrite de sodium.

TABLEAU II

TEMPS (en heure)	NOO Na EN MMGR. %	
	Sang total	Plasma
0	0,72	0,88
1	0,60	0,87
2	0,50	0,85
18	0,20	0,80
24	0,12	0,80

On voit que le nitrite de sodium disparaît assez vite du sang total tandis qu'il conserve dans le plasma un taux sensiblement constant. Ce phénomène peut être en rapport avec la méthémoglobinisation dont nous ferons ultérieurement l'étude.

2° *La salive.*

La salive est beaucoup plus riche en nitrite de sodium. C'est la voie d'élimination, en nature, la plus importante.

Dix minutes environ après l'ingestion, la salive acidulée libère l'iode des iodures et colore en rose le réactif de Griess-Ilosvay. Les intoxications graves font apparaître d'ailleurs une hypersécrétion salivaire intense, qui élimine des quantités assez importantes de poison. C'est ainsi que nous avons pu retrouver 0,17 milligrammes de nitrite de sodium dans la spume abondante (5 cc. ont pu être recueillis) qui s'écoulait des lèvres d'une des victimes de l'intoxication collective que nous avons relatée. Nous avons enregistré des chiffres encore plus forts au cours de l'intoxication expérimentale. On ne peut guère retenir cependant que ceux qui ont été obtenus à la suite d'injection sous-cutanée ou endoveineuse du toxique, car après ingestion la salive est trop souvent enrichie par la solution saline que rejette partiellement l'animal.

La recherche s'effectue directement, sans défécation préalable en ajoutant la salive au réactif de Griess-Ilosvay. En comparant la teinte obtenue à celle d'une gamme étalon préparée extemporanément, on peut, si le volume recueilli est suffisant, effectuer des dosages. Nous avons pu en réaliser deux chez deux chats qui avaient reçu, par voie endoveineuse, 0,02 et 0,03 gr./kg. de nitrite de sodium.

Dans 1 cc. de liquide filant qui s'écoulait des lèvres, nous avons trouvé respectivement 15 et 18 γ de nitrite de sodium.

3° *L'urine.*

L'urine élimine très précocement le nitrite de sodium, que le rein excrète surtout, après sa transformation en nitrate. C'est ainsi que l'urine émise spontanément pendant la première phase de l'intoxication, pendant laquelle on assiste souvent à des troubles sphinctériens avec incontinence, donne déjà la réaction de Griess.

Mais que la diurèse soit augmentée ou diminuée, les colorations obtenues ne sont jamais très intenses, et le taux de nitrite de sodium éliminé reste toujours bas.

La recherche d'ailleurs doit être faite immédiatement, car

elle est rapidement perturbée par la présence de microorganismes, susceptibles de transformer très vite les nitrates en nitrites. C'est ainsi que Jaeggy et Lanz [**505**] ont proposé la recherche des nitrites dans l'urine, pour dépister certaines infections et notamment la colibacillose.

4° La bile.

L'élimination biliaire du nitrite de sodium semble ne pas avoir été étudiée. Dans un travail déjà ancien, Mosler [**713**], recherchant le passage de différentes substances du sang dans la bile, mentionne simplement qu'il n'a pu retrouver le nitrate de potassium.

Les circonstances ne nous ayant pas permis de suivre l'élimination chez le chien, en pratiquant la fistule biliaire, nous nous sommes limités à rechercher le nitrite de sodium dans la bile vésiculaire du chien, du chat, du lapin et du cobaye.

Nous avons d'abord vérifié que la bile « in vitro » ne détruit pas le nitrite de sodium, en dosant ce sel ajouté en quantité connue à de la bile de bœuf.

La méthode distillatoire donne ici de mauvais résultats, à cause de la mousse abondante, qui malgré l'addition d'alcool octylique, ne tarde pas à envahir l'appareil.

La défécation par le sous-acétate de plomb et le sulfate de soude donne, par contre, d'excellents résultats, et, dans la mesure où le permet la précision de la méthode colorimétrique, on retrouve la totalité du nitrite ajouté.

Lorsqu'il s'agit d'effectuer la simple recherche du toxique, on peut d'ailleurs opérer directement. La bile subit en effet une sorte de défécation au contact du réactif de Griess-Ilosvay et, après dépôt du coagulum verdâtre, on perçoit de façon très satisfaisante la coloration rose de la réaction positive.

C'est par ce procédé que nous avons essayé de caractériser les nitrites dans la bile des divers animaux intoxiqués par des doses variables de nitrite de sodium.

Notre recherche a été infructueuse lorsque la dose administrée était faible ou s'écartait peu de la dose léthale.

Mais à des concentrations plus fortes, on pouvait observer la réaction de Griess avec une extrême netteté.

Nous avons d'abord mis le fait en évidence chez le cobaye. Une femelle de 320 gr. reçut *per os* 4 cc. d'une solution à 10 % de nitrite de sodium. La dose administrée (1,20 gr./kg.) correspondant environ à 6 fois la dose léthale. Elle provoqua, en 7 minutes, la mort de l'animal.

A l'autopsie, on ponctionna la vésicule avec beaucoup de précautions. Mais on ne put en retirer que 4 gouttes d'une bile pâle qui donna néanmoins de façon très nette la réaction de Griess-Ilosvay.

Deux autres cobayes, pesant respectivement 485 gr. et 520 gr. reçurent par voie sous-cutanée des doses plus faibles de toxique : 0,80 et 0,40 gr./kg. La bile vésiculaire, plus abondante et plus colorée, contenait encore du nitrite de sodium.

Reprenant l'expérience sur un lapin mâle de 3 kg. 200, auquel on fit absorber 12 cc. de la solution au 1/10 (soit 0,375 gr./kg), nous avons isolé la vésicule que nous avons soigneusement lavée à l'eau distillée. On recueillit ensuite par ponction 2 cc. 6 de bile dans laquelle on pratiqua la recherche du nitrite de sodium.

Celle-ci fut tellement positive qu'une seule goutte de bile ajoutée à 2 cc. de réactif de Griess-Ilosvay, donna à froid, en quelques secondes une coloration rose nettement appréciable.

Il apparaît donc que le barrage hépatique, qui s'exerce de façon efficace au début de l'intoxication, peut être débordé et l'on assiste alors au passage en masse des nitrites dans la bile qui contribue ainsi à l'élimination du poison.

CHAPITRE X

Mécanisme de l'intoxication par le Nitrite de sodium

Les faits cliniques, les constatations d'autopsie et l'expérimentation sur l'animal s'accordent pour démontrer que le nitrite de sodium agit essentiellement sur le sang. Celui-ci, dont la modification la plus frappante porte sur la couleur, prend une teinte brun chocolat, que Rabuteau [804] compare à la terre de Sienne, et qui communique aux téguments des intoxiqués un aspect cyanotique tout à fait typique.

Mais en dehors de cette altération manifeste des pigments sanguins, on enregistre des variations importantes dans la composition chimique du plasma qui ont un retentissement plus ou moins marqué sur la morphologie des éléments figurés.

Pigments, plasma et globules doivent donc être successivement étudiés pour comprendre le mécanisme de l'intoxication par le nitrite de sodium, vrai poison hématique.

§ 1er. — ACTION DU NITRITE DE SODIUM SUR L'HÉMOGLOBINE

Dès 1867, Gamgee [343] observait que par addition de nitrite de sodium « in vitro », le sang prend une coloration brune, et que son spectre d'absorption est profondément altéré : les deux bandes caractéristiques de l'oxyhémoglobine

s'estompent fortement, tandis qu'apparaît dans l'orangé une nouvelle bande que Rabuteau [**804**] crut pouvoir identifier à celle de l'hématine acide. Cette « décomposition » du sang par les nitrites, confirmée un peu plus tard par Hoppe-Seyler [**469**] a pour effet de « bloquer » l'oxygène nécessaire à la respiration des tissus.

Mais, tandis qu'un dédoublement brutal en globine (*) et hématine devrait rendre le sang définitivement impropre à l'hématose, l'expérience montre, au contraire, que sa régénération quasi totale est possible à plus ou moins bref délai.

On s'aperçut bien vite, après Gamgee [**344**] et Giacosa [**360**], que l'on avait affaire à une simple transformation du pigment sanguin en une forme particulièrement stable : la méthémoglobine.

La Méthémoglobine.

La méthémoglobine, qu'Heubner [**437**] considère comme un produit de désintégration de l'hémoglobine et qu'il préfère désigner sous le nom d'hémiglobine, a donné naissance à de nombreux travaux.

Sa constitution, étudiée par Bertin-Sans [**87**], Derrien [**224**], Jaderholm [**503, 504**], Hufner [**480**], Hoppe-Seyler [**471**]..., donna lieu à de nombreuses controverses. On en fait aujourd'hui, comme l'indiquait Klein [**533**], et comme l'a démontré définitivement Roche [**839**], un dérivé d'oxydation de l'hémoglobine, dont le fer est devenu trivalent.

Tandis que dans l'hémoglobine et l'oxyhémoglobine le fer est à l'état ferreux, celui de la méthémoglobine est à l'état ferrique. Le passage d'une forme à l'autre, qui est un phénomène entièrement réversible, est caractérisé par la perte ou le gain d'un électron. En représentant l'hémoglobine et l'oxyhémoglobine par les symboles : Hb (Fe^{++}) et Hb O_2 (Fe^{++}) la méthémoglobine doit s'écrire : Hb (OH) (Fe^{+++}) (**) et la

(*) Rabuteau pensait que la globine ainsi libérée provoquait l'albuminurie observée au cours de certaines intoxications expérimentales par le nitrite de sodium.

(**) La formule Hb (OH) est d'ailleurs discutable. Roche [**839**] préfère adopter le schéma HbO.

transformation peut se traduire par l'une des relations :

$$\mathrm{Hb\,(Fe^{++})} \underset{+\,e}{\overset{-\,e}{\rightleftharpoons}} \mathrm{Hb\,(OH)\,(Fe^{+++})}$$

$$\mathrm{Hb\,O_2\,(Fe^{++})} \underset{+\,e}{\overset{-\,e}{\rightleftharpoons}} \mathrm{Hb\,(OH)\,(Fe^{+++})}$$

Le mécanisme de cette transformation, qui pose le problème de la méthémoglobinisation, est encore l'objet de travaux importants parmi lesquels — pour ne citer que les plus modernes — ceux de Riedel [**827**], Matthes et Gros [**668**], Bela von Issekutz [**498**], Petersen [**767**] et Kunz [**564**].

Une foule de substances, tant organiques qu'anorganiques, sont susceptibles de provoquer directement ou indirectement la formation de méthémoglobine. Les unes, comme les chlorates, les permanganates, le ferricyanure de potassium, ont un caractère oxydant; les autres, au contraire, comme l'aniline ou la phénylhydroxylamine, sont des réducteurs.

Dans cet ensemble hétérogène que constituent les « poisons méthémoglobinisants », les nitrites occupent une place spéciale, due, sans doute, au caractère mixte de l'acide nitreux, mais encore à la faculté qu'aurait le radical nitrosyle de se fixer sur l'hémoglobine pour donner un nouveau dérivé très stable : la nitrohémoglobine ou hémoglobine bioxyazotée.

L'Hémoglobine bioxyazotée.

L'hémoglobine bioxyazotée a été mise en évidence par Hermann [**431**] dans l'action de l'oxyde azotique sur le sang à l'abri de l'oxygène. L'affinité de l'hémoglobine pour ce gaz serait si grande que l'oxyde azotique pourrait déplacer l'oxyde de carbone de ses combinaisons (*).

(*) Nous avons essayé de préparer l'hémoglobine bioxyazotée en faisant passer un courant d'oxyde azotique dans une solution au 1/10 de sang pur. L'oxyde azotique préparé par action du ferricyanure de potassium sur le nitrite de sodium pur en milieu acétique était absorbé par une solution de sulfate ferreux, d'où on le libérait par chauffage au moment de l'emploi. En opérant sous courant de gaz carbonique on évitait l'accès de l'air.

Le pigment obtenu nous a donné un spectrogramme représenté par la courbe 7. On voit qu'il est différent du spectre classique de l'hémoglobine bioxyazotée.

Isolé à l'état cristallisé, c'est un beau pigment rouge, qu'on représente par la formule Hb NO, comparable à Hb CO, la carboxyhémoglobine, dont le spectre d'absorption est à peu près identique. A l'ébullition, le sang bioxyazoté donne un coagulum rose, tandis que la carboxyhémoglobine donne un coagulum gris.

Kobert [**544**] voit dans l'hémoglobine bioxyazotée l'origine de la belle couleur rouge que prennent les viandes conservées à la saumure nitritée.

Pour la plupart des auteurs, la présence de ce pigment est à peu près constante dans le sang des sujets intoxiqués par le nitrite de sodium.

C'est ainsi que Haldane [**399**] et ses collaborateurs, Heubner et Rhode [**444**], Haurowitz [**414**] admettent qu'au cours de l'intoxication expérimentale l'hémoglobine est transformée — au moins partiellement — en un mélange de méthémoglobine et d'hémoglobine bioxyazotée que l'on peut déceler, et même mesurer, d'après Hartridge [**412**], avec le spectroscope à inversion. Cependant, Barcroft et Müller [**53**] affirment qu'il se forme uniquement de la méthémoglobine dans ces conditions. Celle-ci, d'ailleurs, selon Keilin et Hartree [**529**], peut fixer également l'oxyde azotique pour donner un composé assez instable : Met.Hb. NO, susceptible d'engendrer l'hémoglobine bioxyazotée.

Est-il possible de traduire par des équations stœchiométriques l'action du nitrite de sodium sur le pigment sanguin? Beaucoup l'ont essayé, souvent avec plus d'imagination que de bonheur.

R. Meier [**674**] a eu le mérite de montrer la grande influence du *p*H et le rôle catalytique des sels ferreux. Pour lui, en milieu neutre ou faiblement acide, et en présence d'oxygène, il ne se forme que de la méthémoglobine suivant la relation :

$$4\ HbO_2 + 4\ HNO_2 + 2\ H_2O \longrightarrow 4\ HbOH + 4\ HNO_3 + O_2$$

Ce n'est qu'à partir de l'hémoglobine réduite et en l'absence d'oxygène qu'on verrait apparaître l'hémoglobine bioxyazotée.

Heubner [**440**], reprenant la conception d'Haurowitz [**414**], envisage le dédoublement de l'acide nitreux suivant le schéma :

$$NOOH \longrightarrow NO + OH$$

En l'absence d'oxygène, chacun des deux radicaux peut se fixer sur l'hémoglobine :

$$2Hb + NO + OH \longrightarrow Hb\,OH + Hb\,NO.$$

Si l'oxygène est en excès, il se formerait uniquement de la méthémoglobine :

$$2Hb\,O_2 + 2NO + 2\,OH + H_2O \longrightarrow 2Hb\,OH + 2NO_3H + \tfrac{1}{2}\,O_2$$

Un quart seulement de l'oxygène lié à l'hémoglobine est ainsi libéré.

Le nitrite de sodium est un poison méthémoglobinisant.

Sans prétendre démontrer le vrai rôle du nitrite de sodium dans la méthémoglobinisation, nous constaterons cependant que celle-ci s'effectue normalement et spontanément « in vitro » au contact de l'oxygène de l'air.

Il suffit de protéger le sang de la putréfaction pour obtenir la transformation totale de son pigment en méthémoglobine. Balthazard et Condrea [**43**] ont basé sur ce principe une méthode très simple de préparation. « In vivo », il existe toujours de petites quantités de méthémoglobine dans le sang circulant. Plus élevé chez les carnivores que chez les herbivores, le taux de méthémoglobine normale est chez l'homme voisin de 1 %. Mais on connaît des cas de méthémoglobinémie spontanée où l'on peut trouver jusqu'à 20 % de méthémoglobine. Dieckmann [**231**] a pu faire sur ce sujet d'intéressantes observations.

Il existe donc dans le sang des substances réductrices qui — peut-être en relation avec le glucose — maintiennent à un taux à peu près constant la méthémoglobine qui, au moins à l'air libre, apparaît comme un état très stable du pigment sanguin. Cette conception, déjà entrevue par Leech [**579**], a été précisée par Heubner et Stuhlmann [**445**] qui ont montré que les processus réducteurs peuvent se poursuivre après la mort et que, même « in vitro », après une saignée, la méthémoglobine continue à disparaître du sang partiellement méthémoglobinisé.

« In vivo », la méthémoglobinémie que l'on mesure est toujours la différence entre le taux de méthémoglobine qui se forme et le taux de celle qui se détruit. Rappeport-Lewey [**809**], étudiant la cinétique de cette transformation, a montré que chez les carnivores la vitesse de destruction est à peu près proportionnelle à la vitesse de formation, si bien que la méthémoglobinémie observée est, toutes choses égales d'ailleurs, une fonction linéaire du temps. Chez les herbivores, au contraire, on assiste à une période d'induction qui donne à la courbe représentative du phénomène l'aspect d'une ligne brisée.

Un poison méthémoglobinisant nous apparaît, en définitive, comme une substance susceptible de déplacer vers la droite l'équilibre :

$$\mathrm{Hb\ (Fe^{++})} \underset{+\ e}{\overset{-\ e}{\rightleftharpoons}} \mathrm{Hb\ (Fe^{+++})}$$

qui, dans le sang circulant ou fraîchement prélevé, est constamment ramené vers la gauche par un mécanisme réducteur.

Que ce soit en inhibant, même temporairement, ce mécanisme réducteur, en passant par l'intermédiaire de l'hydroxylamine qui, selon Lipschitz [**603**], est le grand producteur de méthémoglobine, ou en formant l'hémoglobine bioxyazotée qui implique la mise en liberté d'oxhydriles générateurs de méthémoglobine, on peut dire que le nitrite de sodium répond bien à la définition ci-dessus et provoque « in vivo », en toutes circonstances, un accroissement notable de la méthémoglobi-

némie. Celle-ci peut être mise en évidence par l'examen spectroscopique, et dosée par des méthodes physiques ou physico-chimiques dont nous allons faire un rapide exposé.

Recherche de la méthémoglobine.

D'une manière générale, les solutions suffisamment diluées de pigments sanguins présentent, à l'état pur, une coloration particulière qui peut être appliquée à des fins analytiques (*). Cette coloration leur confère, en lumière visible, un spectre d'absorption tout à fait caractéristique permettant souvent de les identifier dans un mélange plus ou moins complexe.

Le spectre de la méthémoglobine a été étudié par de nombreux auteurs, et en particulier par Quagliariello [**800**], Doumer et Fourrier [**251**], Burmester [**143**], etc... Adams [**5**] l'a réalisé dans différents solvants et Mayer [**670**] a montré sa grande sensibilité aux variations du *p*H.

En milieu neutre ou acide, il se caractérise essentiellement par la présence dans le rouge d'une bande obscure dont le maximum se situe vers 6.320 U.A. Dans les mêmes conditions, l'hématine donne une bande très voisine (6.300 U.A.), qui a fait croire Rabuteau [**806**] au dédoublement de l'hémoglobine sous l'action du nitrite de sodium. L'hypothèse de ce dédoublement — du moins partiel — n'est d'ailleurs pas à exclure dans les cas d'intoxication massive. On sait aujourd'hui différencier ces deux pigments en combinant, comme l'a indiqué Vlès [**993**], l'analyse spectrale au traitement par le cyanure de potassium.

En outre, la méthémoglobine est susceptible de se combiner au fluorure de sodium pour donner un pigment fluoré, la fluométhémoglobine, dont le spectre présente dans l'orangé, vers 6.100 U.A., une bande intense appelée bande de Menzies [**686**] (**).

(*) C'est sur ce principe que Bell et Guttmann [**70**] ont établi une méthode de dosage colorimétrique de l'hémoglobine.

(**) On retrouve une bande analogue dans le spectre des dérivés pseudo-hémoglobiniques dont Liebecq [**601**] a récemment fait l'étude.

Ville et Derrien [**989**] l'ont utilisée pour augmenter la sensibilité de la recherche directe. La technique spectrophotométrique, précisée plus tard par R. Fabre et M^lle^ Bazille [**294**], permet de déceler la méthémoglobine dans un sang dont le 1/10 seulement a été méthémoglobinisé.

Etude spectrographique.

Pour mieux saisir l'action du nitrite de sodium sur les pigments sanguins, nous avons soumis à l'analyse spectrographique des solutions de sang ayant subi « in vitro » ou « in vivo » l'effet de ce toxique. A titre de référence, nous avons établi dans les mêmes conditions le spectrogramme du sang pur et du sang méthémoglobinisé par le ferricyanure de potassium.

Nous avons utilisé à cet effet un spectrographe à réseau de Zeiss, dont la fente était éclairée par une lampe ponctuelle à filament de tungstène. La solution sanguine était interposée, sous épaisseur variable, dans une cuve de Baly.

Toutes les dilutions ont été effectuées avec de l'eau bidistillée, dont le *p*H, mesuré électrométriquement, était de 6,6. Nous indiquerons d'ailleurs pour chaque essai le *p*H enregistré dans les mêmes conditions.

La méthode, purement qualitative, nous a permis de tracer des courbes d'absorption selon le procédé indiqué par V. Brustier. Pour éviter leur chevauchement, nous avons volontairement décalé toutes leurs ordonnées.

La série d'expériences, représentée par la figure I, a porté sur le chien, dont le sang, prélevé à l'aide d'une canule fémorale, était recueilli et mesuré dès sa sortie dans un ballon jaugé de 100 cc. portant sur son col étroit une graduation de 2 cc. En y versant 98 cc. d'eau bidistillée, il suffisait de compléter au trait de jauge avec le sang pour obtenir une hémolyse immédiate et, après filtration, une solution limpide des pigments sanguins. Cette solution à 2 % était utilisée soit directement, soit après dilution au 1/2.

En dehors de la bande large et intense, située dans le violet

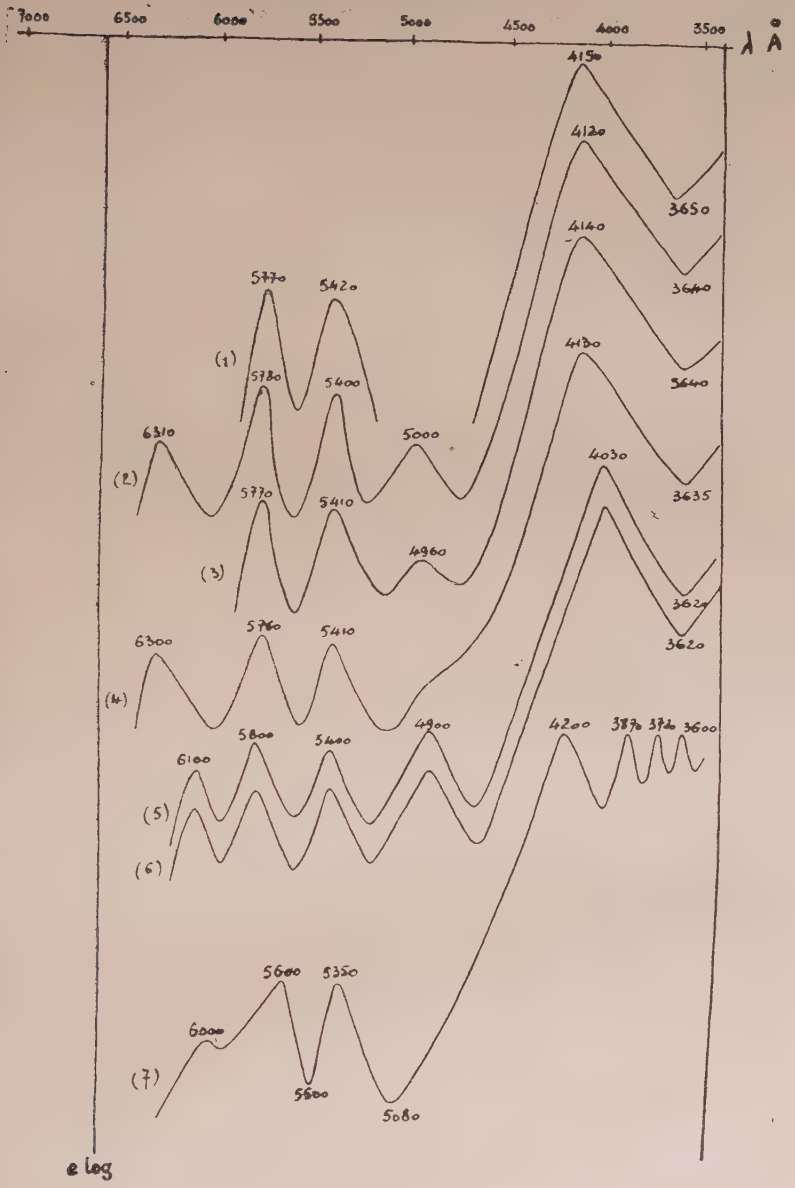


FIG. I.

(1) Oxyhémoglobine — (2) Méthémoglobine — (3) Sang nitrité « in vivo » [chien n° 7] — (4) Sang nitrité « in vitro » — (5) Sang nitrité « in vivo » puis fluoré — (6) Sang nitrité et fluoré « in vitro » — (7) Sang saturé de gaz NO.

vers 4.100 U.A., et commune à tous les spectres étudiés, nous pouvons résumer ainsi les caractéristiques de chacun d'eux.

Le sang artériel témoin (courbe 1) examiné en solution à 1 % de pH = 7,4 donne le spectre classique de l'oxyhémoglobine avec deux bandes bien nettes pour 5.770 et 5.420 U.A.

Le spectre de la méthémoglobine, réalisé à partir de la solution précédente, additionnée du 1/20 de son volume d'une solution à 1 % de ferricyanure de potassium (pH = 7,1) présente quatre bandes dont les maxima se situent respectivement à 5.000, 5,400, 5.780 et 6.310 U.A. (courbe 2). Les deux bandes extrêmes sont seules caractéristiques, les deux autres pouvant être assimilées aux deux bandes de l'oxyhémoglobine.

Le sang de la plupart des animaux intoxiqués par des doses variables de nitrite de sodium, prélevé quelques instants avant la mort, donne un spectre exactement comparable.

Cependant, lorsqu'on examine dans les mêmes conditions le spectrogramme obtenu avec le sang des chiens n^{os} 7 et 9, qui avaient reçu par voie endo-veineuse 0,025 gr./kg. de nitrite de sodium, on est surpris de ne pas retrouver la bande 6.310 U. A., réputée essentielle de la méthémoglobine (courbe 3). L'examen spectroscopique direct, pratiqué à des dilutions variables (pH = 7 — 7,2) ne nous a permis d'ailleurs, en aucun cas, de caractériser ce pigment. Seule, l'existence de la quatrième bande, diminuée en intensité et légèrement décalée vers le bleu, permet, d'après la courbe spectrographique, de mettre en évidence la méthémoglobinémie. C'est peut-être une des raisons pour lesquelles la méthémoglobine n'a été trouvée que de façon inconstante au cours des intoxications par les nitrites, rapportées dans la littérature chimique ou médicale.

Il est curieux de constater, d'autre part, que l'addition de nitrite de sodium au sang pur « in vitro » (solution à 2 %, pH = 7,1) donne un spectre dans lequel on retrouve la bande caractéristique de la méthémoglobine, mais où par contre la quatrième bande est à peine accusée (courbe 4).

Nous avons enfin essayé de réaliser nos spectrogrammes,

après avoir ajouté au sang du fluorure de sodium. Sauf dans le cas des chiens n^os 7 et 9, où la présence de ce sel n'a apporté aucune modification sensible, nous avons obtenu, « in vitro » comme « in vivo », le spectre caractéristique de la méthémoglobine fluorée (courbes 5 et 6).

En somme, l'analyse spectrale, malgré le secours parfois indispensable de la plaque photographique, ne permet de caractériser dans le sang aucun phénomène vraiment spécifique de l'intoxication par les nitrites.

Toutefois, comme le nitrite de sodium présente une absorption sélective pour les rayons ultra-violets, nous avons pensé qu'on pourrait tirer quelque profit de l'étude des spectres correspondants. L'expérience nous a montré qu'il n'en est rien, car les nombreux clichés que nous avons réalisés avec le sang d'animaux ayant reçu « per os » ou par voie endo-veineuse des doses, même très fortes, de toxique sont toujours comparables et font apparaître invariablement des bandes identiques, dues vraisemblablement aux substances protéiques.

Au cours d'une intoxication par le nitrite de sodium, il ne faut donc pas trop exiger de la méthode spectrographique qui ne peut autoriser à conclure qu'à la présence d'un poison méthémoglobinisant.

Dosage de la méthémoglobine.

De nombreuses méthodes ont été proposées pour doser la méthémoglobine dans le sang. Elles sont basées, en général, sur les propriétés optiques de la méthémoglobine et en particulier sur les caractères de son spectre d'absorption. On met encore à profit son refus de se combiner à l'oxyde de carbone et sa facile transformation en hémoglobine par l'hydrosulfite de sodium.

a) Méthodes colorimétriques.

Conant et Fiesen [**176**], Evelyn et Malloy [**291**] et, plus récemment, Szigeti [**939**] ont proposé des méthodes colorimétriques qui, avec l'aide d'une cellule photoélectrique, sont

suffisamment précises pour n'exiger que quelques gouttes de sang.

La méthode suivante, très simple dans son principe, et très facile dans sa réalisation, a particulièrement retenu notre attention. Elle est due à Clark et Gibson [**171**].

Le sang à doser, dilué au 1/100, est saturé par de l'oxyde de carbone. On obtient ainsi un mélange de méthémoglobine et d'hémoglobine oxycarbonée. On essaie alors, au colorimètre, de retrouver la teinte de ce mélange en superposant une solution étalon de méthémoglobine pure (préparée par action sur l'hémoglobine de ferricyanure de potassium) et de carboxyhémoglobine également en solution à l'état pur.

En utilisant deux cuves prismatiques à angle très aigu, opposées par leur sommet, on peut doser très simplement et très rapidement la méthémoglobine avec une approximation de l'ordre de 3 %.

b) Méthodes spectrophotométriques.

Les méthodes spectrophotométriques, indiquées par Hüfner [**480**], Haurowitz [**414**], Halpern et Dubost [**402**], Burmester [**143**], Michel et Harris [**698**]..., consistent, en principe, à mesurer le coefficient d'absorption de la solution examinée, pour certaines radiations définies et à en déterminer les rapports qui sont liés à la teneur en méthémoglobine dans la mesure où ce dérivé se trouve seul en présence d'oxyhémoglobine. Reprenant le procédé de Fabre et M^lle^ Bazille [**294**], Havemann [**416**] proposa de doser la méthémoglobine en déterminant dans le rouge l'accroissement d'absorption provoqué par addition de fluorure de sodium. Les résultats obtenus sont trop élevés, car le pouvoir méthémoglobinisant du fluorure n'est pas à négliger.

La méthode qui, à l'heure actuelle, nous paraît être la plus rigoureuse et la plus sensible, a été indiquée par Dognon [**246**]. On mesure dans la région du rouge où se trouve la bande de la méthémoglobine (écran Wratten n° 27), l'absorption de la

solution à examiner avant et après sa méthémoglobinisation totale par le ferricyanure de potassium. Du rapport des densités optiques, on déduit aisément le taux de méthémoglobine préformée.

En utilisant le diffuso-absorptiomètre conçu par l'auteur, on peut, sur moins de 1/10 cc. de sang, déterminer avec précision la méthémoglobinémie même en présence de carboxyhémoglobine.

D'autres procédés physiques ont été encore proposés. Nous mentionnerons simplement ceux de Gigon-Noverraz [**364**] et de Saller [**864**] qui font appel respectivement au photomètre de Pülfrich et au microscope polarisant.

c) Méthodes gazométriques.

Van Slyke et Hiller [**977**], réalisent le dosage de la méthémoglobine dans l'appareil manométrique conçu par Van Slyke [**975**] pour déterminer la capacité respiratoire du sang.

La méthode, qui exige moins de 2 cc. de sang, consiste à déterminer le pouvoir d'absorption du sang pour l'oxyde de carbone, avant et après traitement par une solution ammoniacale d'hydrosulfite de sodium. Ce réactif réduit la méthémoglobine en hémoglobine qui se combine alors à CO. La différence des deux déterminations donne la quantité de méthémoglobine contenue dans l'échantillon original.

Nicloux et Fontès [**727**] préconisent une méthode comparable, le dosage de l'oxyde de carbone devant alors être fait dans l'appareil de Nicloux [**726**].

d) Méthodes physico-chimiques.

a) *Procédé de Balthazard.* — Balthazard fait encore appel à l'oxyde de carbone pour saturer le pigment sanguin non méthémoglobinisé. Mais au lieu de réduire la méthémoglobine par l'hydrosulfite de sodium, il la traite par un réducteur plus doux (réactif de Stokes modifié par Ville et Derrien) qui la ramène à l'état d'oxyhémoglobine. Il obtient ainsi un mélange d'oxyhémoglobine et de carboxyhémoglobine dans

lequel il détermine par spectroscopie le coefficient d'empoisonnement, d'où on déduit aisément le taux de méthémoglobine.

La méthode, qui a l'avantage de n'exiger qu'une goutte de sang, est assez délicate. La dilution sanguine (au 1/100), placée dans un flacon spécial, est soumise à l'action du vide à la température de 40° C. Après barbotage de l'oxyde de carbone, dont il convient de chasser tout l'excès en s'aidant du vide et d'un courant d'azote, on procède à la réduction de la méthémoglobine qu'on dose à l'état d'oxyhémoglobine par spectrométrie.

b) *Dosage cyanométrique.* — Balthazard et Philippe [**45**] ont indiqué un mode de dosage plus simple basé sur un principe différent. La méthémoglobine peut fixer l'ion CN^- pour donner un dérivé rouge orangé : la cyanméthémoglobine, que l'on doit représenter par la formule $HbO\,(CN)^2$. Celle-ci, stable dans le vide, et ne se combinant ni à l'oxygène ni à l'oxyde de carbone, est caractérisée par un spectre d'absorption à une seule bande dont le maximum est à $\lambda = 5.390$ U.A.

Le sang, dilué au 1/3 et légèrement acidifié par l'acide acétique, est placé dans une cuve à faces parallèles et soumis au contrôle permanent du spectroscope. A l'aide d'une microburette, on ajoute lentement une solution de cyanure de potassium à 1 $^0/_{00}$, jusqu'à disparition complète de la bande de la méthémoglobine. Ce pigment est alors entièrement transformé en cyanméthémoglobine par fixation de 2 radicaux cyanogène CN. Comme l'hémoglobine dont il dérive peut fixer *deux* atomes d'oxygène, on voit immédiatement que chaque molécule de cyanure de potassium (KCN = 65) employée correspond à une capacité respiratoire (*) de 11.200 cc. Par suite, le nombre de cc. (1 cc. = 1 mgr.) versés à la microburette, multiplié par $\frac{11,2}{65}$ soit 0,1715 représente la capacité respiratoire de la méthémoglobine cherchée.

(*) La C. R. peut être définie : le volume d'oxygène qui se fixe sur l'hémoglobine de la méthémoglobine pour donner de l'oxyhémoglobine.

Les nombreux dosages de méthémoglobine que nous avons effectués — en général par cette dernière méthode — sur le sang des divers animaux (chiens, chats, lapins, cobayes) intoxiqués par le nitrite de sodium nous ont donné des résultats variables compris entre 15 et 98 % (voir pièces justificatives). La méthémoglobinémie est, en effet, fonction d'un certain nombre de facteurs et en particulier de la vitesse d'absorption du toxique.

Lorsque celui-ci est administré à dose élevée et en perfusion lente, la méthémoglobinisation est très importante et la mort semble due à l'anoxémie qui en résulte. Mais dans la majorité des cas interviennent des processus complexes. Si bien que, malgré l'opinion de Dennig [**222**], on ne peut établir un coefficient d'intoxication comparable à celui que Balthazard et Nicloux [**44**] ont fixé pour l'oxyde de carbone.

L'hémoglobine bioxyazotée aurait-elle une part active dans ces processus? C'est ce que nous avons essayé de déterminer par l'analyse des gaz du sang.

Les gaz du sang.

La méthode manométrique de Van Slyke [**973**] nous a paru la plus simple et la plus précise pour faire l'étude des gaz du sang. Son principe et sa réalisation pratique ont été développés avec détails par M^lle^ J. Ferrieu [**305**]. Suivant en tous points le mode opératoire qu'elle préconise, nous avons effectué le dosage de l'oxygène dans quelques échantillons de sang, prélevé à l'artère fémorale, et recueilli à l'abri de l'air, sous huile de paraffine, en présence de liquoïde comme anticoagulant

Le taux d'oxygène du sang méthémoglobinisé permet de calculer sa teneur en méthémoglobine, en admettant que le sang initial n'en renferme que des traces négligeables, et que la diminution de la capacité respiratoire au cours de l'intoxication est uniquement due à la formation de ce pigment.

En désignant par C.Rt la quantité d'oxygène contenue dans 100 cc. de sang témoin et par C.Rx le chiffre trouvé dans le

même volume de sang prélevé au cours de l'intoxication, le taux de méthémoglobine correspondant se déduit de la formule :

$$\text{Met Hb } \% = \frac{\text{C. Rt} - \text{C. Rx}}{\text{C. Rt}} 100$$

Il est intéressant de rapprocher le résultat ainsi obtenu de ceux que donne le dosage direct par cyanométrie, selon la technique de Balthazard et Philippe.

Voici, brièvement condensés dans le tableau I (page suivante), quelques résultats expérimentaux

L'examen de ce tableau fait apparaître une diminution très nette de l'oxygène au cours de l'intoxication par le nitrite de sodium. La méthémoglobinémie qu'elle semble traduire est constamment supérieure à celle qu'accuse le dosage direct. Faut-il en tirer un argument en faveur de la présence d'hémoglobine bioxyazotée ?

La méthode cyanométrique dose strictement la méthémoglobine tandis que l'analyse manométrique indique une diminution de capacité respiratoire dont la méthémoglobine peut ne pas avoir l'entière responsabilité. Si l'hémoglobine oxyazotée peut expliquer en partie la différence, il ne faut pas oublier que l'anoxémie et l'acidose modifient sensiblement la valeur des échanges respiratoires, sans qu'intervienne un processus de méthémoglobinisation.

Pour caractériser avec certitude l'hémoglobine bioxyazotée, il faudrait mettre en évidence la présence d'oxyde azotique ou de ses dérivés, dans les gaz extraits du sang. C'est ce que nous avons essayé de réaliser.

Recherche de l'hémoglobine bioxyazotée.

Le ferricyanure de potassium saponiné pouvant être sans action sur l'hémoglobine bioxyazotée, nous avons procédé à une extraction plus énergique des gaz du sang, en opérant à chaud, en présence d'acide phosphorique selon une technique

TABLEAU I

Chien	Prise de sang	Temps	NOONa administré en gr./kg.	Voie d'introduction	CO_2 %	O_2 %	Meth. % calculée	Meth. % trouvée	Observations
N° 2	I	14 h. 50			44,7	19,5	0	0	Témoin.
		15 h.	0,10	*Per os.*					
♂	II	15 h. 25			42,8	16,2	16,09	15	
10 kg.		15 h. 40	0,10	*Per os.*					
	III	15 h. 50			39,4	11,3	42,05	40	
	IV	16 h. 15			36,9	7,1	63,58	57	Mort.
N° 7.	I	15 h. 15			47,1	18,6	0	0	Témoin.
		15 h. 31	0,0025	I. V.					
♂	II	15 h. 41			47	17,8	4,3	0	Pas de bande
14 kg. 900..	III	16 h. 45			45,2	16,5	11,28	0	de Met Hb
	IV	17 h.			43,3	16,7	10,02	0	Anoxémie.
		17 h.	0,0025	I. V.					
	V	17 h. 32			40,5	10,9	41,4	30	
	VI	17 h. 45	0,214	I. V.	37,7»	1,2	93,55	70	Mort.
N° 13	I	15 h.			46,2	10,3	0	0	Témoin.
		15 h. 10	0,05	*Per os.*					
♀	II	16 h.			44,1	7,9	23,3	0	
17 kg. 500		16 h. 15	0,05	*Per os.*					
	III	17 h. 45			39,8	3,9	62,13	47	Survit.

comparable à celle que Nicloux a mis au point pour l'extraction de l'oxyde de carbone.

Dans une première série d'expériences, les gaz extraits furent absorbés par une solution de soude N/5 sur laquelle on effectua ensuite la recherche des nitrites. Celle-ci, qui 3 fois sur 5 fut positive dans le cas du sang additionné « in vitro » de nitrite de sodium, resta toujours négative lorsqu'on l'appliqua au sang des intoxiqués.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons fait passer les gaz dans une solution au 1/100 de sang pur. L'examen spectroscopique confirma les essais précédents : « in vitro », on peut caractériser la bande 6.330 U. A. de la méthémoglobine, mais « in vivo » on n'obtient aucune modification pigmentaire décelable par cette voie.

Il est donc possible de caractériser le nitrite de sodium libre, mais on ne retrouve plus celui qui a réagi sur le pigment sanguin.

Mode de formation de l'hémoglobine bioxyazotée.

Pour essayer de caractériser l'hémoglobine bioxyazotée, il faut donc s'adresser à l'expérimentation « in vitro ». C'est pourquoi nous avons cherché à l'identifier dans le sang additionné de nitrite de sodium.

Quand on ajoute du nitrite de sodium à du sang dilué (au 1/50 ou au 1/100) on provoque toujours la transformation, au moins partielle, de son pigment en méthémoglobine. Mais la couleur du mélange est différente de celle que l'on obtient en utilisant un autre agent méthémoglobinisant : le ferricyanure de potassium. Sous l'action de cet oxydant, la solution rose devient jaune brun, tandis qu'en présence de nitrite de sodium, la coloration observée tire un peu sur le rouge.

A l'examen spectroscopique, dans le premier cas, les deux bandes de l'oxyhémoglobine disparaissent totalement, et l'on perçoit intensément dans le rouge la bande de la méthémo-

globine. Dans le second cas, au contraire, cette dernière bande est généralement plus faible, tandis que celles de l'oxyhémoglobine persistent toujours nettement.

Sous l'action d'un petit cristal d'hydrosulfite de sodium on provoque dans tous les cas une réduction complète en hémoglobine, que l'on caractérise aisément par l'apparition de la bande de STOKES.

Si l'on conçoit très bien le rôle oxydant du ferricyanure de potassium dans la formation de méthémoglobine, celui du nitrite de sodium semble plus discutable. On doit admettre l'existence d'une réaction couplée :

Nitrite + Hémoglobine ⟶ Nitrate + Méthémoglobine.

Cette réaction peut-elle se réaliser avec l'hémoglobine réduite en l'absence d'oxygène?

Pour répondre à cette question, nous avons construit le petit appareil en verre Pyrex, représenté par la figure II.

Il est constitué par un tube droit de 25 cm. de long, terminé à sa partie inférieure par une cuve rectangulaire à faces parallèles (30 × 15 mm.). L'orifice supérieur est muni d'un rodage I.N. permettant de le relier de façon étanche à un robinet tenant le vide. Un second tube, plus court et plus étroit, est soudé à 2 cm. du bord inférieur du rodage du premier, avec lequel il forme un angle voisin de 45°. Il se termine également par une petite cuve à faces parallèles (20 × 10 mm.).

On remplit la grande cuve de sang dilué au 1/50, additionné de 1 à 2 gouttes d'acide acétique au 1/100 de façon que le *p*H soit d'environ 6,2. A l'aide d'une pipette courbe on introduit dans la petite cuve 1 cc. de solution normale de nitrite de sodium (*p*H = 7,2).

On s'assure au spectroscope de la présence des deux bandes de l'oxyhémoglobine, puis on plonge les deux cuves dans un bain d'eau à 40° C. On adapte ensuite le robinet, soigneusement graissé, et on le relie à une trompe à eau.

En ayant soin de le manœuvrer avec précaution, un vide lent et progressif se fait dans l'appareil. Les solutions entrent

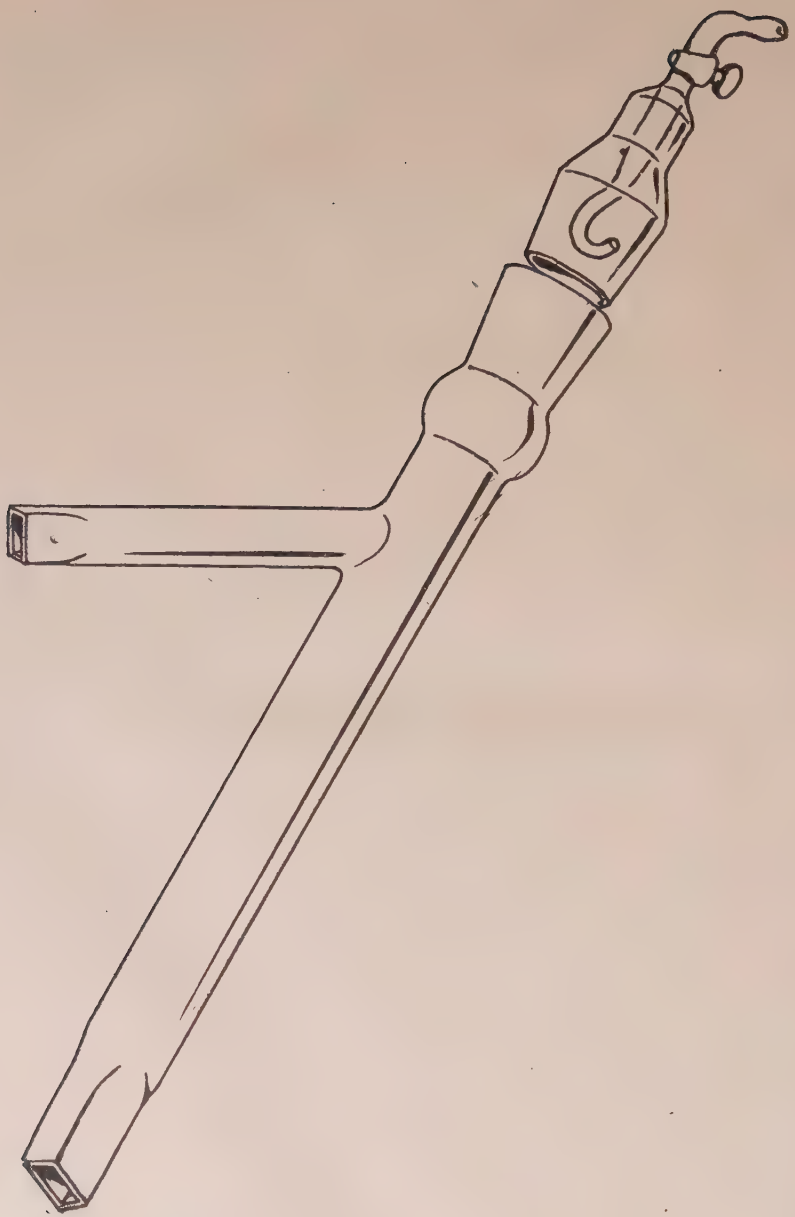


Fig. II

bientôt en ébullition tranquille et la mousse qui se forme ne dépasse pas quelques centimètres de hauteur.

En moins d'une demi-heure, généralement, on voit la coloration rouge de l'oxyhémoglobine céder la place à la teinte mauve de l'hémoglobine réduite. On contrôle au spectroscope cette réduction.

On maintient encore le vide en abandonnant au refroidissement. Lorsque tout dégagement gazeux a cessé, on ferme le robinet et, par une simple inclinaison, on mélange le contenu des deux tubes. On peut alors, sous diverses épaisseurs, grâce aux dimensions différentes des deux cuves rectangulaires, étudier le spectre résultant. Celui-ci montre toujours la bande 6.330 U.A. de la méthémoglobine, mais on voit réapparaître deux bandes semblables à celles de l'oxyhémoglobine.

L'expérience est encore plus concluante en présence de fluorure de sodium : la bande de la fluométhémoglobine est faible, parfois imperceptible, tandis que les deux bandes précédentes se détachent avec une grande netteté.

Pour expliquer ces faits, on doit admettre que l'acide nitreux se dédouble suivant le schéma :

$$NO.OH \longrightarrow NO + OH$$

Le radical NO, à la manière de l'oxyde de carbone se fixe sur l'hémoglobine pour donner le pigment bioxyazoté, tandis que l'oxhydrile — comme l'eau oxygénée — est générateur de méthémoglobine.

Dans le sang normal, l'oxyde azotique, très avide d'oxygène passe immédiatement à l'état de bioxyde d'azote, qui se retrouve ensuite sous forme de nitrate.

Nous rejoignons ici les observations de Banham, Haldane et Savage [47] qui ont pu caractériser, « post mortem », la présence d'hémoglobine bioxyazotée dans le sang de sujets intoxiqués par des vapeurs nitreuses. A l'abri de l'air, les processus réducteurs d'origine microbienne transforment rapidement les nitrates en nitrites et la méthémoglobine en hémoglobine.

L'hémoglobine bioxyazotée qui prend alors naissance communique au sang une belle couleur rouge pouvant faire penser à une intoxication par l'oxyde de carbone.

Les réactions différentielles sont assez délicates, car le spectre de l'oxyhémoglobine, de la carboxyhémoglobine et de l'hémoglobine bioxyazotée sont à peu près identiques, comme l'est, d'ailleurs, la stabilité des deux derniers pigments.

Le meilleur procédé consiste à provoquer une coagulation par la chaleur. Une solution de sang au 1/50 est placée cinq minutes au bain-marie bouillant. Après refroidissement, on ajoute au liquide trouble son volume d'alcool. On obtient ainsi normalement une solution grise alors que l'on perçoit une coloration plus ou moins rose si le sang contient de l'hémoglobine bioxyazotée.

Cette coloration serait due à l'hématine réduite bioxyazotée, étudiée par Mlle Bleszynska [**106**]. Elle est comparable à celle des viandes cuites traitées à la saumure : les nitrites provenant de la réduction des nitrates se combinent, d'après Haldane [**398**], à l'hémoglobine musculaire pour donner à froid l'hémoglobine bioxyazotée et, à chaud, l'hématine réduite bioxyazotée.

Si la méthémoglobine semble jouer « in vivo » le rôle principal dans l'intoxication par le nitrite de sodium, il apparaît cependant que l'hémoglobine bioxyazotée mérite, tout au moins, d'attirer l'attention du toxicologue. Il devra d'abord différencier la couleur rouge du sang de celle observée après inhalation d'oxyde de carbone. Ensuite, il devra discuter l'origine du pigment.

A la suite de certaines maladies (influenza, broncho-pneumonies), les microorganismes provoquent rapidement, aux dépens des nitrates, la formation d'hémoglobine bioxyazotée. En étudiant ces divers processus de réduction bactérielle, Laves [**571**] conclut que l'hémoglobine bioxyazotée, qui prend ainsi naissance de façon normale et spontanée, est toujours faible et localisée à certains territoires de l'organisme. A la suite d'intoxication par un nitrite, on observe, au contraire, une répartition large et uniforme de ce pigment.

§ 2. — ACTION DU NITRITE DE SODIUM SUR LE PLASMA

RABUTEAU [**804**] classe les nitrites dans le groupe des « *poisons plasmiques* » dont il donne la définition suivante : « poisons agissant sur les globules et spécialement sur le plasma. » Les comparant aux nitrates, il écrit notamment : « Tandis que les azotates, le salpêtre, par exemple, ou nitre proprement dit, et l'azotate de soude ne paraissent modifier le sang qu'à doses assez élevées, et lorsqu'ils ont été employés pendant un certain temps; tandis que le nitre est un poison musculaire à forte dose, comme le sont d'ailleurs tous les sels de potassium, les nitrites sont des poisons hématiques qui modifient puissamment le liquide sanguin, *altèrent non seulement les globules, mais le plasma* ».

Cependant, dans son étude toxicologique du nitrite et des vapeurs nitreuses, on ne trouve aucune indication précise sur les altérations subies par le plasma. Les traités modernes sont aussi laconiques et semblent n'avoir retenu que les modifications pigmentaires du sang.

Il nous a donc paru intéressant de vérifier systématiquement la composition chimique du plasma ou du sérum des animaux intoxiqués. Par suite des difficultés nées de la guerre, cette étude n'a pu être poursuivie aussi complètement que nous l'aurions désiré. Elle s'est limitée à quelques déterminations physiques et au dosage des éléments les plus courants.

I. — INDICE DE RÉFRACTION.

Nous avons déterminé l'indice de réfraction du plasma de plusieurs animaux intoxiqués par le nitrite de sodium. Nous avons utilisé à cet effet le réfractomètre d'ABBE-ZEISS qui permet d'effectuer des mesures précises sur quelques gouttes de plasma. Les valeurs que nous indiquons ont été obtenues à la température de 10° C.

Voici les résultats de quatre expérimentations :

ANIMAL	DOSE administrée en gr./kg.	VOIE d'introduction	INDICE de réfraction	OBSERVATIONS
Cobaye ♂	—	—	1,3459	Témoin.
380 gr.	0,20	Sous cutanée	1,3456	Avant la mort.
Cobaye ♀	—	—	1,3457	Témoin.
485 gr.	0,25	*Per os.*	1,3451	Après la mort.
Lapin ♂	—	—	1,3487	Témoin.
1.420 gr.	0,30	*Per os.*	1,3460	Après la mort.
Lapin ♂	—	—	1,3488	Témoin.
2 kg. 100	0,30	*Per os.*	1,3459	Après la mort.

On voit que l'indice de réfraction diminue au cours de l'intoxication par le nitrite de sodium. Ce fait doit être en relation avec une modification de la répartition des protéines.

II. — Pression osmotique.

Pour mesurer la pression osmotique du plasma, nous avons utilisé la méthode indiquée par A.-V. Hill et modifiée par J. Baldes [**42**] qui en a fait une microméthode. Elle repose sur le principe suivant :

Deux solutions, de pression osmotique différente, ayant par conséquent des tensions de vapeur inégales, sont placées dans une chambre humide où la tension de vaporisation est maintenue constante par immersion dans un thermostat.

Ces deux solutions sont respectivement en contact avec

chacune des soudures d'un thermocouple. Il en résulte que les différences de température provenant des différences de vitesse d'évaporation des solutions déterminent l'apparition d'une force électromotrice d'origine thermoélectrique.

L'expérience montre que, dans les limites normales d'utilisation, la force électromotrice ainsi créée est proportionnelle à la variation de concentration moléculaire et en donne une mesure précise.

L'appareil comprend : 1° Un thermostat dont la température doit être maintenue rigoureusement constante (*) grâce à l'emploi d'une grande masse d'eau, d'un thermo-régulateur à toluène extrêmement sensible et d'un barbotage d'air homogénéisant la température dans tout le bain thermostatique.

2° Une chambre de vaporisation étanche dans laquelle est placé le thermocouple et dont les parois sont revêtues d'une feuille de papier filtre imbibée d'une solution étalon.

Le thermocouple utilisé est un couple manganèse-constantan, dont chacune des soudures est placée à la partie inférieure d'une boucle. On dispose sur la première boucle une goutte du liquide dont on veut mesurer la pression osmotique et sur la seconde une goutte de solution étalon. On utilise comme solution étalon des solutions contenant des quantités connues de chlorure de sodium (nous avons choisi pour nos expériences les concentrations de 0,75 et 1 %).

Après un délai de vingt à trente minutes, nécessaire pour obtenir un état stationnaire, la déflection d'un galvanomètre ultra sensible (Zernick type Z c) permet de mesurer en équivalent de chlorure de sodium la pression osmotique de la solution inconnue.

Chaque détermination est effectuée en double à l'aide de deux chambres de vaporisation munies chacune de leur thermocouple et plongeant côte à côte dans le thermostat.

(*) La méthode originale indique le 1/500 de degré. Nous n'avons pu obtenir dans nos expériences une semblable précision. L'appareillage, mis aimablement à notre disposition par M. AUVERGNAT, permettait néanmoins de maintenir correctement le 1/100 de degré.

Voici encore quelques résultats expérimentaux :

ANIMAL	NOO Na administré en gr./kg.	VOIE d'introduction	PRESSION osmotique en équivalent de Cl Na %	OBSERVATIONS
Cobaye ♂	—	—	0,965	Témoin.
380 gr.	0,20	Sous-cutanée	0,970	Avant la mort.
Cobaye ♀	—	—	0,966	Témoin.
485 gr.	0,25	*Per os.*	0,971	Après la mort.
Lapin ♂	—	—	0,988	Témoin.
1 kg. 420.	0,30	*Per os.*	1,130	Après la mort.
Lapin ♂	—	—	0,990	Témoin.
2 kg. 100.	0,30	*Per os.*	1,127	Après la mort.

De ces essais, que nous aurions voulu plus nombreux, il semble résulter que la pression osmotique du plasma, constante remarquablement fixe, subit, sous l'action du nitrite de sodium, une augmentation régulière. Assez faible chez le cobaye, elle peut être, chez le lapin, de l'ordre de 15 %.

Ce phénomène, que confirment les images de plasmolyse que nous avons observé sur de nombreuses hématies, s'accompagne d'une augmentation de la résistance globulaire (*), surprenante au cours d'une intoxication ayant quelques caractères communs avec les empoisonnements par toxique hémolytique.

On doit l'attribuer d'une part, à l'état d'anoxémie et d'acidose qu'entraîne la méthémoglobinémie, et à la déshydratation du

(*) Les déterminations de résistance globulaire, effectuées par la méthode des tubes à hémolyse, en utilisant le liquide de RINGER, accusent une augmentation moyenne de 30 % (R = 0,30 contre R = 0,45). Dans un cas cependant nous avons noté une légère diminution (R = 0,50 contre R = 0,45).

plasma que traduit l'augmentation anormale de la masse globulaire.

D'autre part, le « blocage » du rein, cependant inconstant, peut accroître encore la concentration moléculaire du sang.

La rapidité de l'évolution ne permettant pas au système régulateur d'intervenir de façon efficace, on conçoit que l'on puisse enregistrer des chiffres très élevés.

III. — Viscosité.

Si la couleur brun chocolat du sang soumis à l'action du nitrite de sodium fait apparaître clairement l'effet de ce toxique sur les pigments sanguins, il est un phénomène qui permet de prévoir une altération plus profonde de ses constituants, c'est sa grande viscosité. Au cours de l'intoxication accidentelle ou expérimentale, on est en effet frappé par la consistance spéciale du fluide noir que ramène la ponction veineuse, devenue d'ailleurs fort malaisée. Le sang est sirupeux et filant, il obstrue rapidement les aiguilles les plus grosses (15/10) et se coagule avec une extrême rapidité.

Ce phénomène semble contredire l'observation de Rabuteau [loc. cit.] qui pense que le nitrite de sodium rend le sang très peu coagulable. Il ne l'infirme pas cependant, car il ne persiste guère après la mort, si bien que le sang des cadavres présente très rapidement les caractères signalés par cet auteur d'après des constatations de nécropsie.

L'accroissement de la viscosité sanguine est peut-être une manifestation du rôle joué par l'oxyde azotique ou ses dérivés dans l'intoxication par les nitrites. On le retrouve en effet de façon constante à la suite d'inhalation de vapeurs nitreuses ou de gaz suffocants. Il est dû, sans doute, à une modification des protéines du sérum, mais aussi à l'augmentation du nombre des éléments figurés, provoquée par la chasse splénique dont nous avons antérieurement fait l'étude. Il faut y ajouter une diminution de volume du plasma sanguin dont on peut suivre les variations à l'hématocrite.

IV. — Volume plasmatique.

Il est difficile d'apprécier en valeur absolue le volume du plasma. Après centrifugation rapide (4.500 tours-minute) effectuée sur le sang fluoré dans des conditions identiques (20 minutes, 18° C.), il est aisé de déterminer ce qu'on convient d'appeler le « volume globulaire », d'où l'on déduit le « volume plasmatique » par différence avec le volume total.

Le rapport de ces deux volumes est une constante biologique d'une assez grande fixité. On peut l'écrire $R = \frac{V_G}{V_P}$. Chez l'homme, par exemple, il varie de 0,72 à 0,75, tandis que chez le chien il est voisin de 0,80. Les éléments figurés du sang sont en effet plus nombreux chez le chien que chez l'homme, et, quoique plus petits, occupent un volume qui, pour un sujet sain, représente environ 45 % du volume total.

A la suite d'absorption de nitrite de sodium, le taux globulaire augmente notablement, ce que traduit l'élévation rapide du rapport $R = \frac{V_G}{V_P}$. C'est ainsi que les mesures effectuées à l'hématocrite nous ont fréquemment donné des chiffres voisins de l'unité.

Dans les cas d'intoxication massive, nous avons même constaté parfois une inversion de ce rapport. Ce phénomène, que l'on peut reproduire aussi bien chez le chat, le lapin ou le cobaye, est en parfait accord avec l'épaississement du sang que nous avons observé. Il provient, d'une part, de l'augmentation du nombre des globules rouges sous l'effet de la « chasse splénique » dont nous avons antérieurement signalé l'existence, d'autre part, de la réduction du volume plasmatique provoquée par l'hypersécrétion glandulaire [**56, 234, 235**] et par l'œdème interstitiel que nous rencontrerons dans de nombreux tissus (voir chapitre XII).

Il doit entraîner une modification de la concentration des substances dissoutes dans le plasma. Parmi celles-ci, trois sont particulièrement importantes : l'urée, les sucres réducteurs et les chlorures.

V. *Urée.*

L'oxydation du nitrite de sodium dans le sang est loin d'être totale : une fraction importante est détruite plus profondément. D'ailleurs, l'action réductrice des tissus peut convertir une partie des nitrates en nitrites, puis en ammoniaque et en urée. Aussi ces derniers composés constituent pour Atkinson [**31**] une forme d'élimination du poison. L'accroissement du taux d'urée urinaire qui en résulte est cependant trop faible pour permettre la vérification de son hypothèse.

La détermination de l'azotémie, quoique constituant un moyen plus sensible, ne peut avoir de force probante. Le taux d'urée sanguine est en effet sujet à des fluctuations importantes sous l'influence de nombreux facteurs dont le principal est le facteur rénal. Ces fluctuations sont plus accusées encore chez le chien, qui est un carnivore dont le rein est très fragile, et chez qui les poussées de néphrite s'observent avec facilité. Nous l'avons choisi quand même, car, notre expérimentation ne durant que quelques heures nous avons pensé qu'on ne pouvait retirer que des avantages de sa grande sensibilité.

Le dosage de l'urée sanguine pratiqué à l'uréomètre d'Yvon doit être fait immédiatement, car l'urée réagit lentement sur l'acide nitreux (celui-ci est libéré en particulier pendant la défécation en milieu acide), pour donner un dégagement d'azote. Le procédé pondéral au xanthydrol paraît plus avantageux. Il est cependant en défaut quelquefois, car le nitrite de sodium contenu dans le sang réagit sur le réactif de Fosse, mettant en liberté de l'iode qui perturbe la précipitation ultérieure.

Après avoir vérifié qu'une solution, même assez concentrée, de nitrite de sodium ne donne en milieu alcalin aucun dégagement gazeux au contact d'hypobromite de soude, nous avons, par la méthode gazométrique, dosé l'urée sanguine de quelques animaux intoxiqués.

Voici les résultats de quatre expérimentations :

TABLEAU II

NOO Na en gr./kg. - *Per os* -	URÉE °/₀₀	OBSERVATIONS	NOO Na en gr./kg. I. V.	URÉE °/₀₀ en gr./kg.	OBSERVATIONS
	0,90	Témoin.	»	0,82	Témoin.
0,20	0,95	Après 60 minutes.	0,0025	0,82	Après 10 minutes.
			+ 0,0025	0,86	Après 110 minutes.
	0,67	Témoin.	»	0,98	Témoin.
0,10	0,71	Après 65 minutes.	0,005	1,05	Après 30 minutes.
+ 0,10	0,76	+ après 45 minutes.	0,20	?	Dosage perturbé par NOO Na.

Si l'on tient compte que la présence des nitrites dans le sang ne peut entacher les résultats que d'une erreur par défaut, on peut conclure de l'examen de ce tableau que l'azotémie est augmentée au cours de l'intoxication par le nitrite de sodium. Il n'est donc pas surprenant de trouver dans les observations cliniques que nous rapportons plus loin les chiffres d'urée sanguine supérieurs à 0,35 °/₀₀.

VI. *Sucres réducteurs.*

Le dosage du sucre sanguin par les méthodes se rattachant à l'iodométrie ne peut être pratiqué correctement en présence de quantités même minimes de nitrite de sodium. L'acide nitreux, en effet, libère l'iode des iodures, et rend illusoire la titration par l'hyposulfite de sodium. Pour opérer normalement, il faut procéder au préalable à la destruction de toute

trace de produit nitreux. Celle-ci est réalisée par l'urée en milieu acide, au voisinage de 80°.

Nous avons effectué nos dosages par la méthode de Schaffer et Hartmann [871] modifiée comme suit :

2 cc. de plasma sont additionnés de 10 cc. d'une solution d'urée à 10 % et de 4 cc. d'acide sulfurique N 2/3. Le mélange est porté au B.M. et agité fréquemment jusqu'à cessation de tout dégagement gazeux. On y ajoute alors 4 cc. d'une solution de tungstate de sodium à 10 %. Après une nouvelle agitation, on abandonne au repos pendant quinze minutes, puis on filtre sur un filtre en cellulose pure (sans cendres).

On prélève 5 cc. du filtrat incolore que l'on mélange à 5 cc. de réactif de Schaffer et que l'on maintient au B.M. bouillant pendant un quart d'heure exactement. On refroidit ensuite sous un courant d'eau et l'on acidule largement par 5 cc. d'acide sulfurique normal. L'iode libéré est titré par le thiosulfate de sodium N/200. Il suffit de se rapporter à des tables pour en déduire la teneur en glucose du plasma analysé.

Voici, condensé dans un tableau d'ensemble (tableau III), le taux des sucres réducteurs observé pendant quelques intoxications.

Ce tableau montre clairement que l'hyperglycémie est de règle au cours de l'intoxication par le nitrite de sodium. Elle est due en grande partie à la décharge d'adrénaline provoquée par l'hypotension brutale que déclenche le poison. Nous avons antérieurement précisé son mécanisme.

Chez le chien bi-surrénalectomisé, on constate au contraire une chute importante du taux des sucres réducteurs. Les deux expérimentations que nous avons pu faire dans ces conditions nous ont permis de constater que la glycémie qui, avant l'ablation des surrénales était respectivement de 0,92 et 0,95, s'abaissait à 0,76 et 0,73 après injection intra-veineuse de 2,5 mgr./kg. de nitrite de sodium. Cette hypoglycémie est due en partie au manque d'adrénaline, mais semble bien être accrue par la présence du poison.

TABLEAU III

CHIEN	PRISE de SANG	TEMPS	NOO Na administré en gr./kg.	VOIE d'introduction	GLYCÉMIE	OBSERVATIONS
N° 2 ♂	I	14 h. 50	»	»	0,90	Témoin.
10 kg.		15 h.	0,10	per os	»	»
	II	15 h. 25	»	»	1,20	
		15 h. 40	0,10	per os	»	
	III	16 h. 15	»	»	1,28	Avant la mort.
N° 13 ♀	I	15 h.	»	»	0.96	Témoin.
17,500		15 h. 10	0,05	per os	»	
	II	16 h.	»	»	1,22	»
		16 h. 15	0,05	per os	»	
		17 h.	0,10	per os.	»	
	III	17 h. 45	»	»	1,45	»
N° 9 ♂	I	15 h. 10	»	»	0,87	Témoin.
10 kg.		15 h. 15	0,0025	I. V.	»	
	II	15 h. 35	»	»	1,03	»

C'est peut-être la raison pour laquelle la glycosurie est inconstante et passagère pendant l'intoxication aiguë. Nous l'avons observée dans 30 % des cas environ, et le sucre urinaire dosé à la liqueur de Fehling ne dépassait guère le taux de 3 gr. $^0/_{00}$. Atkinson [**31**] fit des constatations analogues sur le lapin. Il ne retrouve le sucre dans l'urine que lorsque le toxique a été administré à hautes doses et que l'animal est maintenu profondément sous son influence. En quelques heures, il a totalement disparu.

VII. *Chlorures.*

Nous avons réalisé simultanément le dosage des chlorures, dans le plasma et dans les globules, afin de déterminer le rapport chloré érythro-plasmatique.

Le sang recueilli sur liquoïde Hoffmann-la-Roche (0,20 $^0/_{00}$)

dans un tube gradué au 1/10 cc. est immédiatement centrifugé à grande vitesse (4.500 tours par minute) pendant vingt minutes exactement.

Après avoir déterminé les volumes globulaires et plasmatiques on sépare, avec une pipette effilée la plus grande partie du plasma. Le reste est éliminé à l'aide de quelques tortillons de papier Joseph. Avec une pipette spéciale, on prélève 2 cc. de purée globulaire qu'on soumet à la destruction nitro-permanganique selon le procédé de LAUDAT. Le dosage des chlorures (Clg) s'effectue ensuite suivant la technique habituelle de CHARPENTIER-WOHLARD.

Le chlore plasmatique (Clp) s'obtient par un procédé analogue sur deux cc. de plasma.

La moyenne des résultats (exprimés en Cl) de deux dosages concordants, effectués au cours de quatre expérimentations sur le chien, peut être consignée dans le tableau IV, page 218.

A la suite de l'administration du nitrite de sodium, à dose toxique, on note donc une diminution régulière du chlore plasmatique et une augmentation parallèle du chlore des globules. Il en résulte une élévation importante du rapport chloré érythro-plasmatique, que l'on peut expliquer aisément :

1°) Par l'appel d'eau que l'on constate au niveau de tous les organes, et en particulier par l'hypersécrétion gastrique (*) étudiée par DIMITRIU, SCHWARTZ et ANGELESCO [**235**]. BARLOW [**56**] avait déjà signalé l'effet comparable du nitrite de sodium sur la sécrétion externe du pancréas.

2°) Par l'état d'acidose dû en partie à l'anoxémie provoquée par la méthémoglobinisation.

3°) Par l'action directe que peut exercer le nitrite de sodium sur l'équilibre de répartition de l'eau et des sels. GUILLAUMIN et PAGET [**746**] ont souligné l'influence de la concentration

(*) On peut en rapprocher le fait, rapporté par LEECH [**579**], que l'estomac élimine en nature une partie du nitrite de sodium administré par voie sous-cutanée ou endoveineuse.

TABLEAU IV

Chien	Prise de sang	Temps	NOONa en Gr./Kg.	Voie d'introduction	Cl_P	Cl_G	$\frac{Cl_G}{Cl_P}$	R. A.	Observations
	I	14 h. 50	»		3,95	2,36	0,59	44,7	Témoin.
N° 2		15 h.	0,10	*Per os.*	»	»	»	»	
♂	II	15 h. 25	»		3,46	2,40	0,68	42,8	
10 kg.		15 h. 40	0,10	*Per os.*	»	»	»	»	
	III	15 h. 50	»		3,19	2,47	0,77	39,4	
	IV	16 h. 15	»		3,20	2,49	0,78	36,9	
	I	15 h. 15	»		4,18	2,40	0,57	47,2	Témoin.
N° 7		15 h. 31	0,0025	I. V.	»	»	»	»	
♂	II	15 h. 41	»		»	»	»	47 »	
14 kg. 900	III	16 h. 45	»		3,93	2,48	0,63	45,2	
	IV	17 h.	»		»	»	»	43,3	
		17 h.	0,0025	I. V.	»	»	»	»	
	V	17 h. 32	»		»	»	»	40,5	
	VI	17 h. 45	0,214	I. V.	3,80	2,60	0,68	37.7	
	I	15 h. 10	»		4,02	2,51	0,62	45.3	Témoin.
N° 9		15 h. 15	0,0025	I. V.	»	»	»	»	
♂ 10 kg.	II	15 h. 33	»		3,87	2,64	0,68	42,1	
	I	15 h.	»		4,26	2,40	0,56	46,2	Témoin.
N° 13 ♀		15 h. 10	0,05	*Per os.*	»	»	»	»	
17 kg. 500	II	16 h.	»		4,20	2,41	0,57	44,1	
		16 h. 15	0,05	*Per os.*	»	»	»	»	
		17 h.	0,10	*Per os.*	»	»	»	»	
	III	17 h. 45	»		3,90	2,52	0,65	39,8	

saline sur la valeur du rapport chloré. Celui-ci, en présence de sels à tendance alcaline comme les citrates — et à fortiori, les nitrites — varie en raison directe de cette concentration.

Nous devons noter toutefois que le rapport chloré erythroplasmatique du chien est normalement élevé, et qu'il convient de ne retenir que la valeur relative de ses variations.

VIII. *Réserve alcaline.*

Les modifications de l'équilibre acide-base, que révèle l'élévation du rapport chloré érythro-plasmatique, doivent retentir sur la réserve alcaline, qu'il nous a paru intéressant d'étudier. Nous l'avons fait de façon parallèle, et, pour pouvoir mieux comparer les résultats nous avons tout condensé dans le tableau précédent. Nos déterminations ont été effectuées par la méthode de Van Slyke, le sang étant prélevé sous huile de vaseline, avec les précautions usuelles.

On voit immédiatement que la réserve alcaline diminue au cours de l'intoxication par le nitrite de sodium. Sa chute cependant ne semble pas proportionnelle à l'augmentation du rapport chloré.

D'après la définition même de Van Slyke, la réserve alcaline représente « la quantité de CO_2 que le sang contient à l'état de bicarbonates ». Mais les bicarbonates ne constituent pas l'unique réserve de bases susceptibles d'assurer l'équilibre acido-basique du plasma. Il faut tenir compte, en particulier, du facteur protidique, mis en lumière par Van Slyke, Hastings, Heidelberger et Neill [**976**]. Sous l'action du nitrite de sodium, une partie de l'oxyhémoglobine est transformée en méthémoglobine (et peut-être en hémoglobine bioxyazotée) ce qui crée dans l'organisme le « besoin anémique d'oxygène » étudié par Van Bogaert, Dallemagne et Wegria [**970**]. « Il en résulte une diminution des combustions, amenant une accumulation de l'acide lactique qui ne peut se transformer en glycogène ». Cet excès d'acidité augmente la concentration du sang en CO_2, dont une partie s'élimine par hyperventilation pulmonaire, l'autre partie diffusant dans les globules et y produisant une élévation de la concentration en ions hydrogène (H^+). L'acidité du milieu diminue l' « affinité » des protides et en particulier de l'hémoglobine pour les cations. Ceux-ci sont donc libérés puisque le *p*H s'abaisse; l'anhydride carbonique les neutralise en partie, le reste fait appel aux ions Cl du plasma dont le transfert vers les globules rouges a pour conséquence l'élévation du rapport chloré. Les ions basi-

ques libérés dans le plasma du fait de ce transfert servent à saturer l'excès d'acides organiques — et en particulier d'acide lactique résultant de l'anoxémie.

Finalement, si les bases du plasma sont restées constantes, ou se sont même accrues par addition de nitrite de sodium, elles se trouvent bientôt combinées à l'état de sels (nitrates, lactates) moins hydrolysables, mais plus ionisables que les bicarbonates alcalins. Il doit en résulter un état d'acidose, que traduit assez mal la chute de la réserve alcaline, et qui donne à la détermination du *p*H un intérêt tout particulier.

IX. *pH.*

C'est pourquoi nous avons mesuré avec précision le *p*H du sang, prélevé sous huile de paraffine dans les conditions habituelles, en utilisant l'électrode de verre et une méthode potentiométrique de zéro. Les chiffres obtenus montrent que le déséquilibre ionique, est, surtout à la période terminale extrêmement important.

Ainsi pour le chien n° 2, les *p*H enregistrés sont successivement :

7,41 — 7,40 — 7,22 — 7,01

et pour le chien n° 13 :

7,35 — 7,22 — 7,05.

Nous avons même observé chez deux chats qui venaient de succomber des *p*H de 6,92 et 6,87.

Quoique peu étudié, ce phénomène doit se reproduire chez l'homme. C'est ainsi que Padberg et Martin [**745**] rapportent trois cas d'intoxication suraiguë par le nitrite de sodium au cours desquels le *p*H sanguin fut évalué chaque fois à 7,1.

Ces résultats, qui peuvent surprendre, à priori, étant donné la réaction alcaline des solutions de nitrite de sodium, s'expliquent cependant aisément si l'on admet que l'intoxication procède selon le mécanisme que nous venons d'indiquer.

L'état d'acidose est si net que, bien avant la connaissance de la notion même du *p*H, Rabuteau [**804**] en faisait un symptôme majeur : « L'aspect extrêmement sombre du sang, *mais*

surtout sa réaction neutre et même acide sont les signes les plus caractéristiques de l'intoxication par les nitrites ».

***

Nous pensons que l'étude des potentiels d'oxydo-réduction donnerait des renseignements plus précieux encore, le *p*H ne traduisant que de façon très incomplète les phénomènes qui accompagnent la méthémoglobinisation.

Nous aurions, en outre, voulu mettre en lumière l'influence de l'acide ascorbique, qui, comme l'ont montré Lemoigne, Monguillon et Desveaux [588] exerce chez les végétaux une action très nette sur le nitrite de sodium.

Le glutathion enfin, doit jouer un rôle de premier plan. Nous n'en voulons pour preuve que l'apparition des pigments thio-aminés que nous avons découverts dans le foie et le rein des chiens intoxiqués (voir chapitre XII) et qui traduisent peut-être une perturbation importante du métabolisme du soufre (*).

Le nitrite de sodium mérite, en somme, à de nombreux titres, d'être classé dans le groupe des « poisons plasmiques ».

§ 3. — ACTION DU NITRITE DE SODIUM SUR LES GLOBULES

Les diverses altérations des constantes physico-chimiques du plasma que nous venons d'étudier, retentissent sur les éléments figurés du sang. Ceux-ci sont profondément modifiés et dans leur aspect et dans leur nombre, suivant que nous envisageons les hématies ou les éléments de la série blanche. Il convient donc d'étudier séparément les uns et les autres.

I. — Hématies.

Les globules rouges présentent les lésions qu'il est habituel de noter sur les lames de sang de sujets atteints d'anémie

(*) Nous devons signaler à ce propos une étude assez récente de Floren et Heite [312], qui ont comparé l'action du nitrite de sodium, du ferricyanure de potassium, de l'aniline et du chlorate de sodium, sur le taux pulmonaire et hépatique de l'acide ascorbique et du glutathion.

grave. De taille irrégulière, ils ont une forme aussi irrégulière : en ovale, en poire, en étoile... et leurs affinités pour les colorants sont profondément modifiées. Ils ont perdu leur éosinophilie normale pour devenir basophiles.

Nous devons signaler une anomalie que nous n'avons pu observer qu'une fois : le frottis de sang, après action du colorant de May-Grünwald avait pris une couleur pourpre véritablement extraordinaire. Cette anomalie apparaissait avec moins d'évidence à l'examen microscopique où les hématies accusaient simplement un rouge plus éclatant que ne le comporte habituellement une coloration à l'éosine.

Ainsi donc, modification de la charge d'hémoglobine des hématies, fragilité des supports albumineux, telles sont les deux grandes atteintes de l'hématie au cours des intoxications par le nitrite de sodium. Et ces altérations s'observent avec une constance et une fixité telles qu'elles acquièrent de ce fait une valeur indiscutable. On les retrouve chez tous les animaux en expérience, chiens, chats, lapins, cobayes. Elles ne sauraient être considérées comme un artefact, une image due à un étalement défectueux, à la malpropreté des lames, à une altération quelconque des réactifs.

Altérations morphologiques et tinctoriales traduisent la souffrance de l'hématie, plongée, baignée dans un milieu, qui, profondément modifié dans sa composition, est devenu pour ainsi dire « cyto-toxique ».

Une anomalie, signalée assez fréquemment au cours de l'intoxication par les poisons méthémoglobinisants, est la présence dans les hématies de corpuscules basophiles, colorés par la méthode supra-vitale et connus sous le nom de Corps de Heintz.

Freifeld, Schilova et Ludwinosky [**326**], puis Meyer [**694**], les ont mis en évidence dans plusieurs cas d'intoxication par l'aniline et les dérivés nitrés du benzène ou de ses homologues (dinitrobenzol, dinitrotoluol, trinitrotoluol...). Pulina [**799**] les retrouve de façon inconstante au cours des méthémoglobi-

némies provoquées par le nitrite de sodium et les éthers nitriques et nitreux. Kunz [**564**] cependant ne peut les déceler dans le sang des cobayes intoxiqués par le métadinitrobenzol. Nous n'avons jamais pu nous-même, les caractériser dans les hématies des divers animaux qui ont servi à notre expérimentation sur le nitrite de sodium.

Si l'on a pu croire un certain temps qu'ils étaient la vraie signature de la méthémoglobinémie, il semble bien démontré aujourd'hui, comme l'a précisé notamment Wilhelmi [**1026**], que leur existence est absolument sans rapport avec la formation de méthémoglobine.

II. — Éléments de la série blanche.

Les modifications essentielles de l'hémogramme portent beaucoup moins sur le nombre que sur le pourcentage des éléments blancs.

Paul [**754**] et ses collaborateurs ont observé une leucocytose importante chez trois sujets assez jeunes, victimes d'une intoxication accidentelle par le nitrite de sodium. Nous ne l'avons retrouvée, expérimentalement, que de façon très inconstante, le chien accusant parfois même une légère leucopénie.

Par contre, la formule leucocytaire se trouve notablement altérée. Nous rapportons, à titre d'exemple, les divers hémogrammes du chien n° 2 (tableau V). Ils sont, d'ailleurs, à peu près superposables à ceux que nous avons pu recueillir sur les divers animaux soumis à l'expérimentation.

La lecture du tableau V fait apparaître un trouble assez profond des constantes hématiques.

Le taux des polynucléaires, qui est d'abord assez élevé, diminue progressivement pour remonter dans la phase agonique.

La courbe des lymphocytes représente une image en miroir de celle des polynucléaires.

TABLEAU V

CHIEN N° 2 ♂ 10 kg.	PRISES DE SANG			
	I	II	III	IV
Polynucléaires.				
Neutrophiles.	76	70	62	74
Basophiles. ffi.	»	»	»	»
Eosinophiles.	1	2	2	1
Lymphocytes	11	18	27	18
Monocytes.	12	10	8	4
Myelocytes	»	»	»	1
Myeloblastes.	»	»	1	1
Cellules souches.	»	»	»	1

Le chiffre des monocytes va en s'abaissant graduellement.

Enfin, c'est uniquement dans les dernières phases de l'intoxication qu'apparaissent les éléments jeunes.

Chez le cobaye on observe une augmentation du nombre des éléments blancs (entre 6.000 et 7.000). Les polynucléaires conservent un taux sensiblement normal (35 %). On constate surtout une diminution du nombre des monocytes (12 à 2 %) et on note rarement la présence d'éléments jeunes.

Nous aurions voulu pratiquer de nouvelles recherches pour essayer de déterminer le pourquoi de ces variations. Les difficultés actuelles d'obtenir des animaux d'expérience, la désorganisation des servies due aux hostilités nous ont empêché jusqu'ici de réaliser ce désir. Mais en attendant que des circonstances plus favorables nous permettent de le faire, nous nous contentons de dégager les faits suivants :

1° Il existe à la période terminale une véritable chasse splénique qui fait remonter le taux des polynucléaires.

2° Les variations du chiffre des lymphocytes ne peuvent s'expliquer que par les modifications du taux des polynucléaires.

3° La capacité réactionnelle du tissu réticulo-endothélial s'épuise rapidement et se traduit par la diminution progressive des monocytes.

4° Les signes de régénération hématique sont tardifs et peu accusés.

***

Le nitrite de sodium nous apparaît donc comme un véritable poison du sang.

Si les modifications pigmentaires qu'il provoque donnent à l'intoxication son caractère dominant, la perturbation des constantes physico-chimiques du plasma, et les altérations morphologiques ou tinctoriales des éléments figurés, que nous venons de mettre en évidence, sont peut-être la signature d'une atteinte plus profonde.

Rabuteau avait pressenti le véritable rôle du nitrite de sodium en créant le terme de « poison plasmique ».

QUATRIEME PARTIE

BIOLOGIE

Duo sunt praecipui Medicinae cardines, ratio et observatio; observatio tamen est filum ad quod dirigi debent medicorum ratiocinia.

BAGLIVI.

CHAPITRE XI

Étude clinique de l'intoxication par le Nitrite de sodium

La gravité de l'intoxication par le nitrite de sodium dépend essentiellement de la quantité de poison ingérée par les victimes et de la rapidité avec laquelle celui-ci est absorbé par l'organisme, dont l'état de résistance joue aussi un rôle important.

Compte tenu de ces divers facteurs, nous pouvons décrire trois formes cliniques :

Une forme suraiguë rapidement mortelle;

Une forme aiguë grave;

Une forme aiguë légère.

§ 1er. — FORME SURAIGUE RAPIDEMENT MORTELLE

Le malade perd connaissance et tombe dans le coma. Il présente une cyanose intense, avec bouffissure du visage; des phénomènes toxiques : vomissements, diarrhée profuse, sueurs...; un état fortement dyspnéique avec mousse sanglante aux coins des lèvres. La tension artérielle, toujours très basse, est généralement imprenable et le pouls incomptable.

Le coma va en s'accentuant et la mort survient en quelques heures, parfois même en moins d'une heure, malgré la thérapeutique qu'on n'a souvent pas le temps d'installer.

De nombreuses observations d'intoxication suraiguë ont été publiées. Elles sont généralement très brèves, étant donné la rapidité de l'évolution, et ont trait, assez souvent, à des enfants ou à des sujets atteints d'affection hépatique ou cardiaque.

Nous nous contenterons de signaler les observations de Villejean, de Musso, de Manicatide, de Palmer, de Mc Quiston, de Padberg et Martin, de Paul, Coste, Peyre et Truffert, de Termier, de Brachet, de Traut, qui ont été reproduites par Dufraisse [**259**]. Elles relatent dix-neuf cas d'intoxication suraiguë, dont cinq chez des enfants de moins de 8 ans. Schrader [**890**] rapporte encore neuf cas analogues chez des enfants de 1 an 1/2, 2 ans 1/2 et 9 ans.

Les observations qui vont suivre, toutes inédites et dues pour la plupart à l'extrême obligeance de M. le Professeur Jean Tapie, vont nous permettre d'illustrer de façon originale l'étude clinique de l'intoxication par le nitrite de sodium.

OBSERVATION I

V..., 46 ans, arrive mourant à l'Hôtel-Dieu vers 16 heures. Il présente un facies bouffi et cyanosé; une légère écume violacée s'écoule de ses lèvres. Ses mains sont bleuâtres et refroidies. Le pouls ne bat déjà plus et les bruits du cœur sont à peine perceptibles. Le réflexe cornéen est aboli.

Ni la respiration artificielle, ni l'injection intracardiaque d'adrénaline ne permettent de ramener cet homme à la vie.

Autopsie.

Cyanose généralisée, pas de lésions traumatiques apparentes.

Quelques adhérences pleurales. Poumons un peu violacés; pas d'hépatisation, pas d'inondation œdémateuse. Les fragments de poumon surnagent dans l'épreuve de l'eau.

Le cœur est macroscopiquement normal.

Il n'y a aucune lésion macroscopique apparente des organes abdominaux et du névraxe.

Le sang est brun chocolat. Les viscères ont une teinte cyanotique.

Examen histologique.

a) *Poumons.* — Distension généralisée du réseau capillaire et des veinules pulmonaires. Emphysème récent de quelques territoires alvéolaires. Pas de lésions exsudatives à l'intérieur des alvéoles.

b) *Reins.* — Altérations de l'épithélium des tubes contournés : acidophilie du protoplasme et disparition des noyaux. Les glomérules sont normaux. Pas de lésions hémorragiques ni d'infiltrations interstitielles.

c) *Foie.* — Distension du réseau capillaire rappelant par endroits l'aspect du foie cardiaque. Dissociation de quelques travées.

Les cellules hépatiques sont à peu près normales.

Dans les espaces portes, et plus rarement au voisinage de certaines veines sus-hépatiques, amas cellulaires constitués par des lymphocytes petits et moyens et par de très rares polynucléaires.

Quatre autres victimes ont été autopsiées, en notre présence, par le Docteur GOURDOU. Elles présentaient toutes cet aspect cyanosé caractéristique, sans lésion profonde des organes. On pouvait noter toutefois un état congestif des poumons, du foie et des reins, particulièrement accusé chez le jeune R..., âgé de 4 ans.

§ 2. — FORME AIGUE GRAVE

Les premiers symptômes surviennent de façon variable, suivant la quantité de nitrite ingéré, et selon la susceptibilité de chaque sujet à ce toxique.

C'est d'abord une sensation pénible de malaise, s'accompagnant très rapidement de nausées, de vomissements avec douleurs épigastriques et de diarrhée profuse.

Puis survient une céphalalgie, souvent violente, et le malade présente un facies plombé, parfois cireux. Si la cyanose n'est pas toujours généralisée, on est cependant frappé par l'aspect bleuâtre du nez, des lèvres et des extrémités.

Il existe une dyspnée souvent importante, pouvant s'accompagner dans certains cas d'un rythme de CHEYNE-STOKES. Il faut noter en outre la présence fréquente d'une mousse sanglante sur les lèvres du malade.

Au point de vue nerveux, il peut exister une phase d'excitation qui fait place progressivement à la torpeur et au coma, souvent profond. On observe quelquefois de la raideur, des contractures, des troubles du système nerveux central, se traduisant soit par des signes pyramidaux — signe de Babinski, réflexes polycinétiques — soit par une atteinte des noyaux gris centraux — mydriase avec abolition du réflexe à la lumière, nystagmus. La mort peut parfois survenir au milieu d'un syndrome d'hémorragie cérébrale. Ce cas, observé par Brachet à Albertville et par Traut à Chambéry, n'a rien de particulièrement surprenant, si l'on considère, selon la théorie actuelle, l'hémorragie cérébrale comme une suffusion des petits capillaires cérébraux, et si l'on tient compte du pouvoir de brutale vaso-dilatation que possède le nitrite de sodium. (Takada [**940**].)

L'examen cardio-vasculaire montre un cœur mou, de fréquence légèrement accrue, parfois cependant ralentie. La tension artérielle subit une chute tantôt profonde, tantôt légère, mais en général très passagère, qui explique les chiffres variables et les résultats souvent contradictoires qui ont été observés. Le pouls et mou et dépressif.

Selon l'intensité de l'intoxication, et sous l'influence du traitement anti-choc et des médications expulsives (lavage d'estomac, purgatifs...), le malade peut, en général, sortir plus ou moins facilement de son coma. Il lui reste une torpeur physique et intellectuelle qui cède très rapidement et une asthénie, souvent assez forte, qui peut persister longtemps.

Il n'existe, en tout cas, aucune séquelle organique.

Parmi les nombreuses observations qui ont été publiées sur cette forme clinique qui paraît être à l'heure actuelle la mieux connue, nous rappellerons simplement les observations de Paul, Coste, Peyre et Truffert [**754**], celles de Bocca et Annino, Baudry, Termier, Brachet, Guillaud, Traut... Nous nous bornerons, comme convenu, à rapporter quelques observations inédites sur les victimes de l'intoxication collective précédemment rapportée.

OBSERVATION II

M. Adolphe M..., 40 ans, est reçu d'urgence à l'Hôtel-Dieu, par l'interne de garde, le 3 juillet 1942, à 14 heures. Il est conduit par des agents de ville qui l'ont trouvé sans connaissance, étendu sur un banc.

Il présente un état subcomateux avec incontinence d'urine, un facies plombé, une cyanose intense au niveau des lèvres et des doigts. Une écume sanguinolente sort de sa bouche. La muqueuse du voile du palais a une teinte gris cendré.

Sa respiration est du type de Cheyne-Stokes, entrecoupée de quelques bâillements. L'auscultation ne révèle aucune lésion pulmonaire.

Par contre, on perçoit à la pointe du cœur un souffle systolique, avec propagation axillaire.

Tension artérielle : Mx = 10, 5 ; Mn = 6.

Pouls régulier, un peu rapide.

Température : 37° 5.

Le sang veineux est sombre, presque noir.

Azotémie = 0, 38 gr. °/₀₀.

L'urine ne renferme ni albumine, ni glucose.

L'existence du souffle initial a fait d'abord envisager l'hypothèse d'une insuffisance aiguë du cœur. L'interne de garde pratiqua des injections d'huile camphrée.

Deux heures plus tard, l'arrivée d'un deuxième malade présentant un tableau clinique identique sans lésion cardiaque permit de rectifier ce premier diagnostic.

Le malade reçoit à 17 heures une injection intraveineuse de cycliton et à 19 heures une injection intraveineuse de 20 cc. de sérum salé hypertonique, ainsi qu'une injection sous-cutanée d'un milligramme d'adrénaline.

Il sort du coma vers minuit. Sa cyanose s'est fortement améliorée, mais il est dans un état de légère confusion mentale. Lorsqu'on le sort de sa torpeur, il répond à nos questions. Il n'ignore pas qu'il est atteint d'une affection cardiaque, puisqu'il devait prochainement être examiné par une commission de réforme. Il nous dit avoir absorbé dans un café, une heure avant l'apparition des premiers symptômes, une coupe de fruits glacés et un verre de limonade. Le lendemain, l'état confusionnel s'étant totalement dissipé, il se souvient avoir mangé en même temps une galette achetée chez un pâtissier.

OBSERVATION III

B..., 50 ans, est admis d'urgence à l'Hôtel-Dieu, vers 21 h. 30. Il est dans un coma profond et présente une cyanose généralisée; sa respiration est stertoreuse avec écume blanchâtre au niveau des lèvres.

On note une incontinence d'urine et une contracture des quatre membres avec ébauche de secousses convulsives.

Pouls régulier, un peu rapide.

Tension artérielle : Mx = 9, 5; Mn = 5.

Traitement.

Injection sous-cutanée d'apomorphine;

Injection intramusculaire d'adrénaline;

Sérum salé hypertonique (20 cc. par voie veineuse);

Cycliton intraveineux;

Injection intraveineuse de bleu de méthylène.

La cyanose disparaît une demi-heure après l'injection intraveineuse de bleu de méthylène, mais le coma persiste pendant douze heures. Le malade présente ensuite une légère obnubilation.

Vingt-quatre heures après le début de ces accidents graves, la guérison est complète, sans aucune séquelle.

OBSERVATION IV

F..., 22 ans, a mangé à 17 h. 30 une galette à laquelle il a trouvé un « goût pharmaceutique ». Dix minutes plus tard, il éprouve un malaise subit et présente des vertiges qui l'obligent à s'asseoir sur un banc du square du Capitole. Il ne tarde pas à perdre connaissance, et on le transporte chez lui en plein coma.

Devant la gravité de son état, on le fait hospitaliser à l'Hôtel-Dieu.

Il présente une cyanose généralisée et une respiration stertoreuse, un coma complet avec incontinence d'urine. Mais on n'observe ni contracture, ni paralysie.

Tension artérielle : Mx = 10; Mn = 6.

A la suite d'un traitement analogue au précédent, il sort du coma vers 3 heures du matin.

Le lendemain sa guérison est complète.

OBSERVATION V

Paul F..., 32 ans, est admis d'urgence à l'Hôtel-Dieu, à 21 h. 30. Il présente un coma complet, avec légère contracture des quatre membres, et des troubles sphinctériens. Il est en outre fortement cyanosé.

Tension artérielle : Mx = 9, 5; Mn = 6.

Après un traitement identique aux précédents, il sort du coma vers minuit, et le lendemain se trouve guéri.

OBSERVATION VI

Raymond C..., 17 ans, est hospitalisé à 23 h. 30. Il présente une cyanose intense de la face et des extrémités, un coma complet avec troubles sphinctériens.

Tension artérielle : Mx = 10; Mn = 6.

Même traitement, même évolution favorable.

OBSERVATION VII

Michel G..., 50 ans, est hospitalisé à 23 h. 30.

Il est dans un coma profond, avec légère contracture et troubles sphinctériens. Son facies est plombé et on note une forte cyanose des extrémités.

Tension artérielle : Mx = 11; Mn = 6.

Même traitement, même évolution.

OBSERVATION VIII

D..., pâtissier, est transporté d'urgence à l'Hôtel-Dieu, le 4 juillet, à 19 heures. C'est chez lui que les intoxiqués avaient acheté les galettes suspectes. Une perquisition ayant eu lieu dans sa pâtisserie, cet homme avale subrepticement une poignée de la poudre incriminée. Presque immédiatement il chancelle et présente des sueurs profuses et des vomissements aqueux. On voit apparaître aussitôt une pâleur livide de la face et une cyanose intense des extrémités.

Moins de vingt minutes après, il arrive à l'Hôtel-Dieu, en plein coma. On est frappé par son facies plombé, sa respiration stertoreuse, son état comateux profond avec incontinence d'urine.

Température : 37° 2.

Pouls régulier (75 pulsations), mais très dépressible.

Bruits du cœur mal frappés.

Hypotension artérielle très marquée : Mx = 7, 5; Mn = 6.

Traitement.

On pratique une saignée de 500 cc. et l'on administre une injection sous-cutanée d'apomorphine.

On lui fait ensuite une injection intramusculaire d'adrénaline, et des injections intraveineuses de cycliton, de sérum salé hypertonique (30 cc.) et de bleu de méthylène (30 cc. à 2 %).

La cyanose régresse au bout de deux heures. La tension artérielle est déjà remontée : Mx = 12; Mn = 6.

Le malade ne tarde pas à sortir du coma.

Le lendemain, la guérison est complète; seule une légère asthénie persiste quelques jours.

OBSERVATION IX (Dr Ricalens) (*)

Le samedi 4 juillet, vers 8 heures du matin, j'ai été appelé dans une villa de Saint-Ferréol, auprès de la famille M..., orthopédiste à Toulouse. Le ménage se composait de quatre membres : le père et la mère, qui présentaient de graves symptômes d'intoxication, et deux enfants qui étaient indemnes, n'ayant pas consommé de galettes.

L'intoxication a débuté chez les deux sujets un quart d'heure exactement après l'ingestion d'une demi-galette chacun.

Les symptômes présentés par Mme M..., née le 24 avril 1897, ont été moins violents que chez son mari. Sitôt après l'absorption de la galette (dix minutes environ), elle fut prise d'une diarrhée profuse et de vomissements noirâtres et bilieux, abondants et répétés.

Ses téguments étaient absolument livides, les extrémités froides et fortement cyanosées. Le pouls était petit et misérable.

L'état de son mari, Mr. F. M..., né le 25 avril 1893, était beaucoup plus inquiétant. Ce malade n'avait pas vomi spontanément.

Lorsque je l'ai vu, il présentait un délire violent (cris, pleurs, chants, éclats de rire, sorte d'ivresse), ses gestes étaient violents et

(*) Cette observation et beaucoup de celles qui vont suivre nous ont été aimablement communiquées par M. le Professeur Andrieu.

incoordonnés, il lançait ses bras et ses pieds d'une façon désordonnée et m'a même atteint d'un coup de pied dans la poitrine.

A cette phase d'excitation a succédé une période de dépression, puis de coma. Ce malade était fortement cyanosé. La peau de son visage était bleuâtre et ses extrémités violacées.

J'ai pratiqué une saignée immédiatement. Le sang était très foncé. J'ai pu obtenir un grand vomissement par titillation de la luette; et j'ai fait ensuite un lavage d'estomac.

J'ai également administré pressyl et solucamphre, puis j'ai fait transporter le malade à l'hôpital.

Evolution favorable. Guérison.

OBSERVATION X

M. Henri L..., 44 ans, absorbe vers 18 h. 45 la moitié d'une galette à laquelle il trouve un fort mauvais goût. Il boit alors du vin blanc qui lui donne l'impression d'être de l'eau de javel.

Un quart d'heure après, il est pris d'étourdissements. Il regagne péniblement sa chambre, se couche et tombe dans le coma.

Transporté à l'Hôtel-Dieu, vers 21 heures, il présente un coma complet, avec cyanose généralisée et incontinence des sphincters.

Tension artérielle : Mx = 12; Mn = 6.

On lui administre apomorphine, solucamphre et bleu de méthylène à 2 % par voie intraveineuse.

Deux heures après, la cyanose a disparu, et le malade sort de son coma.

Le lendemain, il se plaint d'une légère céphalée qui cède d'ailleurs rapidement.

La guérison est complète et sans aucune séquelle.

OBSERVATION XI

M. Raphaël B., 47 ans, mange le samedi, vers 17 h. 30, une galette, qu'il n'achève pas à cause de son mauvais goût.

Vingt minutes plus tard, il marche avec difficulté, ayant l'impression que « tout tourne » autour de lui. Il perd rapidement connaissance et est transporté à l'Hôtel-Dieu en plein coma. On note la cyanose intense des lèvres et des extrémités.

Température : 38° 2.

Tension artérielle : Mx = 10; Mn = 7.

Après un traitement identique aux précédents (adrénaline, cy-

cliton, sérum salé hypertonique, bleu de méthylène), sa cyanose s'atténue et il sort du coma vers 1 heure du matin.

Le dimanche, il ne persiste qu'une légère asthénie.
Température : 37° 4.
Tension artérielle : Mx = 12; Mn = 7.
Le lundi matin, la guérison est complète.

§ 3. — FORME AIGUE LÉGÈRE

L'intoxication minime détermine les mêmes symptômes que dans la forme précédente, mais de façon beaucoup plus bénigne. Les nausées, les vomissements, la cyanose des lèvres et la pâleur de la face sont souvent les seuls signes.

Cependant, dans certains cas, on peut voir le malade présenter des vertiges et tituber, puis tomber assez vite dans un coma vigil, avec respiration bruyante et stertoreuse.

Il ne s'agit parfois que d'une simple hébétude, le malade ne pouvant répondre à aucune question ou esquisser le moindre mouvement.

Au bout de quelques heures, les troubles disparaissent, laissant souvent une grande asthénie.

OBSERVATION XII

Parmi les internés du Camp de Récébédou, deux hommes et une femme ont été victimes d'empoisonnement à la suite d'ingestion de galettes contenant du nitrite de sodium.

1. Mme Johanna N..., 46 ans, le samedi 4 juillet 1942, a mangé un quart de galette à 7 heures du matin. Vingt minutes plus tard, elle a senti les premiers malaises : nausées, vertiges, sensation de lourdeur dans les membres, gêne de la parole, lourdeur des paupières, sensation d'étouffements.

Elle a vomi et rendu aussitôt la galette ingérée. Elle s'est couchée et a perdu connaissance. On a remarqué qu'elle était cyanosée, avec les signes d'asphyxie. Vers 10 heures, nous sommes appelés auprès de la malade que nous trouvons avec cyanose de la face et des extrémités, gêne de la parole et surtout de la bradycardie. Pas de température. Passée à l'infirmerie, elle a reçu les soins suivants :

1° Lavage de l'estomac;

2° Injection d'adrénaline et de solucamphre;

3° Hyposulfite de sodium intraveineux;

4° Sérum physiologique, 125 cc.;

5° Lait avec carbonate de chaux.

Aussitôt après le lavage de l'estomac, amélioration notable. Reste encore alitée, fatiguée, le cœur lent. Actuellement : gouttes solucamphre.

2. M. Salomon S..., 63 ans, a mangé un tiers de galette à 9 heures du soir, le 3 juillet 1942, sans ressentir aucun malaise. Le samedi matin, à 7 h. 30, mange le reste de la galette avec le café. A constaté un goût bizarre *salé*. Une demi-heure après, ne se sent pas très bien. Se lève pourtant et part au travail, en marchant lentement. Vers 9 heures moins le quart, a une syncope et montre une grande pâleur; sur le chemin de l'infirmerie, a un vomissement jaunâtre. Progressivement présente des signes d'asphyxie avec lèvres violettes.

Après les soins reçus, a senti dès le soir une grosse amélioration, mais est encore fatigué.

Même traitement.

3. M Frédéric C..., 56 ans, le vendredi soir 3 juillet 1942, absorbe une demi-galette à 19 heures. A 23 heures, sensation de malaise et perte de connaissance. Légers vomissements vers minuit. Le samedi matin, se sentant bien, finit la galette à 7 heures en même temps que son café. Une demi-heure après, sensation de fatigue, ne peut se lever, inconscience. L'examen fait à 9 heures permet de constater une cyanose assez prononcée de la face, des lèvres et des doigts. Perte de connaissance, gêne de la parole. Rien à l'auscultation, ce qui nous a fait penser à une intoxication. Pas de vomissements. Transporté à l'infirmerie le samedi, a eu le même traitement.

Pas de séquelles à la date du 8 juillet.

OBSERVATION XIII

Nous avons constaté huit cas d'intoxication consécutive à l'ingestion de galettes renfermant du nitrite de sodium.

Ces huit jeunes gens de vingt ans, tous incorporés dans les Chantiers de la Jeunesse, sont : Gabriel A..., Jean R..., Julien F..., André F..., François R..., René S..., Maurice P..., Emile V...

Ces jeunes gens avaient absorbé des *galettes* (une ou deux, pas plus).

Les accidents ont débuté une heure environ après l'ingestion.

Le tableau clinique réalisé était remarquablement constant : les malades se présentaient avec une cyanose intense du visage et des extrémités; les lèvres, en particulier, étaient bleuâtres.

Une sueur froide perlait sur leur front.

Hébétés, pris de vertige, ils titubaient, et bientôt s'effondraient à terre, sans mouvement.

Une céphalée frontale constrictive, tenace, des nausées parfois suivies de vomissements complétaient ce tableau.

Le pouls était lent, aux environs de 60, la tension artérielle légèrement abaissée avec maxima entre 11 et 14 au Vaquez.

La respiration était lente et bruyante, régulière, les pupilles en mydriase; *l'asthénie formidable :* certains sujets, plus touchés que les autres, étaient incapables d'articuler une parole, de répondre à une question.

Sous l'influence du traitement (tanin, vomitifs, puis sulfate de soude *per os*, huile éthéro-camphrée sous-cutanée; sérum hypertonique intraveineux), tous ces symptômes régressaient en quelques heures : la cyanose disparaissait en dernier, douze heures environ après le début des accidents.

Vingt-quatre heures plus tard, aucun symptôme ne persistait; aucune séquelle n'a pu être décélée, pas même une céphalée résiduelle.

OBSERVATION XIV

Le 4 juillet 1942, M. Raymond L..., 26 ans, absorbe à 15 heures une galette à laquelle il trouve un goût aigre.

Dix minutes plus tard, se sentant fatigué, il prend le tramway pour rentrer chez lui. Il est alors pris de vomissements répétés ayant un « léger goût d'eau de javel ».

Vers 17 heures, sentant ses vertiges s'accentuer, et frappé par la couleur violacée de ses mains, il se fait transporter à l'Hôtel-Dieu.

Il présente une cyanose marquée des lèvres et des ongles. Par contre, on n'observe pas de dyspnée, pas de contracture ni de paralysie.

Température : 36° 5.

Pouls régulier à 80.

Tension artérielle : Mx = 11, 5; Mn = 7.

Traitement :

Une injection intraveineuse de bleu de méthylène;

Une injection intraveineuse de 20 cc. de sérum salé hypertonique;

Une injection intramusculaire de 1 mgr. d'adrénaline.

La cyanose persiste encore à 21 heures.

A ce moment, le malade reçoit une injection intraveineuse de 20 cc. d'une solution de bleu de méthylène à 2 %.

La cyanose disparaît à 22 heures.

Le lendemain, le malade, guéri, peut quitter l'hôpital.

OBSERVATION XV

Monsieur Victor C..., 38 ans, est hospitalisé à 21 heures, trois heures après l'ingestion d'une demi-galette provenant de la même pâtisserie.

Il présente une simple cyanose des lèvres et des extrémités. On ne relève aucun signe d'ordre neurologique.

Sa température est normale, son pouls mal frappé.

Tension artérielle : Mx = 13; Mn = 5.

On lui applique le même traitement qu'au malade précédent.

Le bleu de méthylène passe dans l'urine émise spontanément au bout d'une heure.

A 22 h. 30, la cyanose a disparu.

Le lendemain, le malade peut quitter l'Hôtel-Dieu.

OBSERVATION XVI

Joseph G..., 32 ans, est hospitalisé à 23 h. 45.

Il présente une simple obnubilation et une cyanose des lèvres et des extrémités.

Il a en outre des nausées et des vomissements.

Après un traitement identique, sa cyanose régresse rapidement, et le lendemain, le malade peut quitter l'Hôtel-Dieu.

***

Nous pouvons dégager, en conclusion, les considérations générales suivantes sur l'intoxication par le nitrite de sodium :

A. DEBUT.

Rapide : 15 à 30 minutes après l'ingestion.

Les premiers symptômes qui apparaissent sont : les vertiges, les sueurs et le fourmillement des extrémités.

Les vomissements sont inconstants. On observe quelquefois de l'épigastralgie et rarement de la diarrhée.

La lividité du visage et la cyanose des extrémités apparaissent très précocement et constituent un signe constant et majeur. Ce symptôme doit faire penser d'emblée à un poison méthémoglobinisant.

B. PERIODE D'ETAT.

a) *Manifestations nerveuses* de gravité variable, depuis la simple obnubilation ou vertige jusqu'au coma complet, avec troubles sphinctériens (rétention ou incontinence).

Raideur des membres, sans signes méningés. Parfois contractions épileptiformes.

Mydriase inconstante.

Respiration de Cheyne-Stokes très nette dans un cas (les périodes d'apnée étaient si prolongées que la religieuse du service pensa que le malade était mort).

b) *Signes de collapsus cardio-vasculaire* (tachycardie, hypotension).

Ni galop, ni souffle d'insuffisance fonctionnelle.

c) *Signes négatifs importants.* — Pas d'odeur spéciale de l'haleine et des vomissements. Pas d'éruptions cutanées. Urines normales. Passage rapide du bleu de méthylène.

C. EVOLUTION.

Dans les cas favorables (précocement traités) on assiste à une disparition rapide de la cyanose et des troubles nerveux.

La gravité de l'intoxication est fonction de la dose ingérée, de l'âge et des lésions hépato-rénales ou cardiaques antérieures.

Si la mort ne survient pas très rapidement — généralement en moins de vingt-quatre heures — la guérison est complète et il n'y a jamais de séquelles.

***

La cyanose intense et souvent généralisée constitue, en somme, le signe fondamental de l'intoxication par le nitrite de sodium.

Mais la rapidité de l'évolution, l'existence d'un « *cap fatidique* » et l'absence de séquelles sont, à notre avis, des caractères spécifiques qui méritent d'être soulignés.

Nous devons noter toutefois qu'une asthénie, souvent très forte, peut persister pendant plusieurs mois. Elle doit être en rapport avec les altérations sanguines que nous avons précédemment étudiées.

CHAPITRE XII

Étude anatomo-pathologique de l'intoxication par le Nitrite de sodium

L'anatomo-pathologie des intoxications par le nitrite de sodium a été très peu étudiée. Dans la thèse de Dufraisse [**259**], qui est, à notre connaissance, le travail d'ensemble le plus récent sur « l'intoxication par le Nitrite de Soude », on ne trouve que quelques lignes sur l'examen histologique de fragments d'organes prélevés uniquement sur des cadavres. A ces constatations nécropsiques on peut ajouter quelques observations faites, au passage, par Zeki Z. Djabi [**1047**] au cours de l'étude d'intoxications expérimentales sur le cobaye, observations qui se réduisent à quelques lésions macroscopiques de la muqueuse gastrique ou du tissu pulmonaire.

C'est pourquoi nous avons pensé qu'il était intéressant de compléter dans ce chapitre les rares données éparses dans la littérature par une étude plus approfondie, comportant une expérimentation sur l'animal.

En confrontant les résultats de l'intoxication expérimentale avec les observations cliniques que nous connaissons, nous essaierons de mieux dégager le rôle toxique du nitrite de sodium.

§ 1er. — ÉTUDE MACROSCOPIQUE

Les constatations faites au cours des cinq autopsies auxquelles nous avons collaboré sont caractéristiques et entièrement concordantes avec celles rapportées par les divers auteurs.

La cyanose est un signe majeur de l'intoxication par les nitrites. Elle persiste et peut-être même s'accentue après la mort. Elle est aussi pathognomonique de l'intoxication par les nitrites que la teinte rosée du cadavre dans l'intoxication oxycarbonée. Elle permet de penser d'emblée à une action méthémoglobinisante.

On observe souvent une spume sanglante au bord des lèvres qui ont une teinte bleuâtre particulièrement accusée.

A l'ouverture du corps, on ne décèle pas de lésions anatomiques grossières, mais on est frappé par l'état congestif de la plupart des organes et en particulier des poumons. L'encéphale et le névraxe sont eux-mêmes légèrement cyanotiques et hyperhémiés. Le cœur contient un sang visqueux et noirâtre, mais ne renfermant pas de caillots. Les plexus veineux sont dilatés.

Les mêmes constatations peuvent être faites chez l'animal : la cyanose est particulièrement nette sur le museau et à l'extrémité des pattes du cobaye ou de la souris blanche. On retrouve une congestion assez importante des poumons, des viscères et du système nerveux.

Le sang, toujours très foncé, est plus difficilement coagulable qu'à l'état normal. La rate est petite et contractée.

En somme, les lésions macroscopiques observées sont essentiellement d'ordre hématique et circulatoire.

§ 2. — ÉTUDE MICROSCOPIQUE

A. Constatations nécropsiques.

Les rares examens histologiques de fragments d'organes prélevés sur les cadavres confirment ces constatations.

Malgré la spume assez abondante qu'ils laissent généralement écouler, les poumons ne montrent jamais une image d'œdème aigu. On trouve des lésions congestives plus ou moins importantes avec dilatation des vaisseaux et des cloisons interalvéolaires.

Lorsqu'on examine le foie à un faible grossissement, on est encore frappé par la congestion diffuse de l'organe, avec distension du réseau capillaire rappelant par endroit le foie cardiaque. Quelques travées sont dissociées, mais les cellules hépatiques ne présentent aucune altération marquée. Protoplasme et noyau ont un aspect sensiblement normal. Il faut noter toutefois, au niveau des petits espaces portes et, plus rarement, au voisinage de certaines veines sus-hépatiques, l'existence, déjà signalée par Paul et ses collaborateurs [754], et confirmée par notre observation I, de petits îlots lymphoïdes, constitués surtout par de petits et moyens lymphocytes, avec de rares polynucléaires.

Ainsi, les lésions trouvées dans les protocoles d'autopsie sont extrêmement discrètes. On ne trouve en particulier, ni au niveau du foie, ni au niveau du rein, les grosses lésions épithéliales que l'on rencontre dans d'autres intoxications et qui ont un substratum anatomo-pathologique bien connu.

Les troubles congestifs sont encore les phénomènes essentiels et les lésions observées sont beaucoup plus d'ordre circulatoire que d'ordre parenchymateux.

B. Constatations expérimentales.

Notre expérimentation a porté sur le cobaye et sur le chien. Nous avons étudié sur le cobaye les lésions de la muqueuse gastrique et sur le chien les lésions des capsules surrénales, de la rate, du foie, du rein et du poumon.

I. *MUQUEUSE GASTRIQUE*

Nous avons examiné les estomacs de huit cobayes ayant succombé après ingestion d'une dose mortelle de nitrite de sodium en solution aqueuse à 5 %. Tantôt la dose était administrée d'emblée, tantôt nous obtenions une intoxication lente en faisant absorber quotidiennement à l'animal une dose inférieure à la dose léthale. (1 cc. soit 0,05 gr. par kg. sont géné-

ralement insuffisants pour provoquer la mort.) Nous avons en outre sacrifié un cobaye sain qui a servi de témoin.

Aussitôt prélevée, la muqueuse gastrique était fixée au liquide de Bouin. Les coupes, faites après inclusion, ont été colorées à l'Hématoxyline Van Gieson, et l'Hémalun éosine orange (*).

Nous avons d'abord observé une diminution importante de l'épaisseur de la muqueuse. C'est ainsi que, tandis que la hauteur de la muqueuse du fond de l'estomac du cobaye témoin, fixée après avoir été étendue sur une lame de carton est de 500 μ, on trouve, dans les mêmes conditions chez les cobayes intoxiqués des épaisseurs variant de 320 à 360 μ, soit en moyenne 340 μ. Cet amincissement de la paroi, qui est réduite à peu près aux 2/3 de sa valeur normale, tient d'une part à un météorisme généralement assez net, mais surtout à une desquamation que l'examen histologique va nous permettre de préciser.

La muqueuse gastrique du cobaye témoin est absolument normale et peut être divisée en trois couches : en surface, couche des infundibula; en-dessous, couche des glandes; enfin, une couche discontinue, la couche lymphoïde, qui est séparée de la celluleuse par la « muscularis mucosæ ».

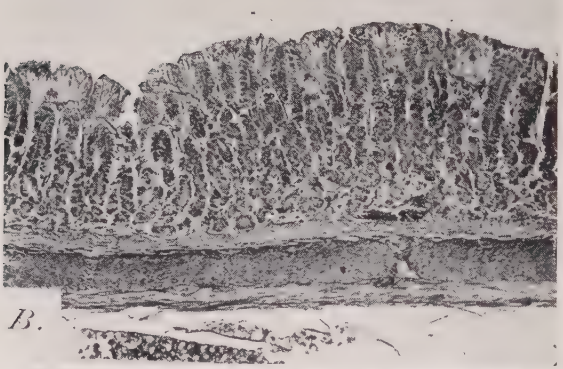
Les altérations observées à ces différents étages sur la muqueuse des cobayes intoxiqués sont les suivantes :

a) Infundibula. — Au cours de l'intoxication chronique, on constate simplement une altération des cellules muqueuses fermées, caractérisée par un œdème extra et intra-cellulaire et par l'aspect clair et vide du cytoplasme. Par endroits, la couche des cellules à mucus a disparu, laissant les lumières des glandes s'ouvrir directement dans l'estomac. Sur certaines coupes, il nous a été permis d'observer la couche des infundibula en train de s'exfolier et de se séparer déjà des glandes par une zone claire d'œdème.

(*) Nous remercions le Dr. de Boissezon qui a bien voulu nous apporter l'appui de sa technique pour la préparation des coupes de l'estomac.

A

Coupe de la paroi de l'estomac normal du cobaye.

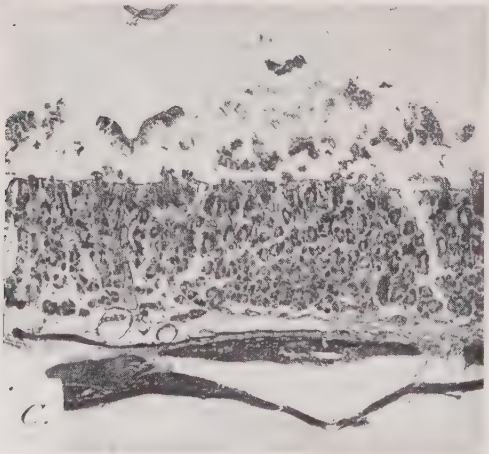


B

Action de l'ingestion de nitrite de sodium.

Œdème interstitiel;

Altération des infundibula.



C

Action de l'ingestion à dose massive de nitrite de sodium :

Destruction des infundibula;

Desquamation de la surface de l'épithélium;

œdème interstitiel très accentué;

Disparition des cellules principales.

Enfin, lorsque le cobaye a absorbé de très fortes doses de toxique (0 gr. 15 à 0 gr. 20), les infundibula ont entièrement disparu.

b) Couche glandulaire. — La couche des glandes est caractérisée à l'état normal par des tubes dont la lumière est souvent difficile à voir. Autour de ces tubes existent deux catégories de cellules : cellules principales granuleuses, basophiles; cellules bordantes, éosinophiles. Sur notre témoin, les intervalles entre les tubes glandulaires sont irréguliers et peu visibles; il en est de même de la lumière des glandes (A. Fig. I.)

Dans la muqueuse gastrique du cobaye intoxiqué, sous l'influence de l'œdème, les tubes glandulaires sont au contraire séparés les uns des autres par de larges espaces clairs, irrégulièrement parallèles entre eux et déterminés par l'œdème interstitiel. Pour la même raison, la lumière des glandes paraît être élargie. (B. Fig. I.)

Lorsque la dose de toxique est juste suffisante pour déterminer la mort, les cellules principales et bordantes ont gardé leurs dispositions réciproques, leurs caractères morphologiques et leurs affinités tinctoriales. Si la dose a été plus forte, on constate la disparition des cellules principales, les glandes n'étant plus marquées que par la persistance des cellules bordantes éosinophiles dans un stroma conjonctif. (C. Fig. I.)

c) Couche lymphoïde. — La couche des cellules lymphoïdes est extrêmement discrète chez le cobaye normal. Elle paraît encore moins importante dans la paroi stomacale du cobaye intoxiqué car elle est, elle aussi, distendue par l'œdème et par la dilatation des capillaires.

En résumé, les lésions sont caractérisées d'une part par l'altération et la desquamation de la partie superficielle de la muqueuse (infundibula), d'autre part par l'œdème interstitiel de la région des glandes, avec altération d'importance variable des cellules principales et intégrité relative des cellules bordantes. De plus, l'œdème est particulièrement marqué dans la région du fond des tubes glandulaires.

Au sujet de l'origine de ces lésions, qui, à notre connaissance n'ont jamais été signalées, on peut émettre l'hypothèse suivante : sous l'action de l'acide chlorhydrique, sécrété normalement par la muqueuse gastrique, le nitrite de sodium ingéré est détruit au moins partiellement avec dégagement de vapeurs rutilantes contenant une forte proportion de peroxyde d'azote. Cette hypothèse, aisément contrôlable « in vitro », semble bien se vérifier « in vivo », car s'il est difficile dans un estomac de cobaye intoxiqué avec quelques centigrammes de nitrite de sodium, de caractériser avec certitude des traces de gaz NO_2, on peut constater que chez le chien et même chez l'homme, le phénomène se produit avec netteté. Nous avons déjà signalé l'existence du peroxyde d'azote dans l'atmosphère qui surmontait le liquide clair vomi par le pâtissier D... quelques instants après l'absorption, à jeun, d'une poignée de nitrite de sodium. On constate en outre chez les victimes de l'intoxication un certain météorisme, et, comme le note Dufraisse [**259**], « l'estomac renferme des gaz à odeur nitreuse ». Kohn Abrest [**1047**], dans le procès-verbal d'une expérience où un cobaye de 500 gr. a reçu par la bouche 0 gr. 30 de nitrite de sodium, souligne, à l'autopsie, « la dilatation considérable de l'estomac dont la paroi est légèrement hyperhémiée ». Cette dilatation, que nous avons nous-même observée, quoique peut-être avec moins d'intensité, et qui expliquerait en partie la diminution d'épaisseur de la muqueuse gastrique par distension, peut avoir pour origine un semblable dégagement gazeux.

Il est donc logique d'attribuer à NO_2 la corrosion des cellules superficielles que nous venons de relater.

Quant à l'origine des lésions profondes, qui se ramènent essentiellement à de l'œdème, deux interprétations peuvent être proposées.

1) L'œdème interstitiel serait la réaction locale de la muqueuse gastrique à cette action corrosive, dont le premier résultat est de faire desquamer la région des infundibula. Cet œdème se manifeste ensuite entre les glandes. Il n'empêche

d'ailleurs pas la destruction des cellules principales, de telle sorte que si la dose de toxique est assez forte il ne reste comme éléments nobles de la muqueuse primitive que les cellules bordantes.

2) Il est, d'autre part, curieux de constater, notamment chez le chien, que, la plupart des organes examinés présentent un œdème circonscrit ou généralisé. Celui-ci, qui paraît être dû à une perturbation de l'équilibre osmotique humoral, est, à notre sens, un élément caractéristique de l'intoxication par le nitrite de sodium. Sa manifestation au niveau de la muqueuse gastrique rentrerait alors dans le cadre général, sans faire intervenir une action directe et locale du poison.

Peut-être assistons-nous à une superposition de ces deux processus, l'importance particulière de l'œdème gastrique se justifiant alors par sa double origine inflammatoire et circulatoire.

***

Les examens qui vont suivre ont été effectués sur des pièces anatomiques prélevées sur les différents chiens qui ont servi à édifier notre étude physiologique et toxicologique de l'intoxication par le nitrite de sodium. Ce toxique leur a été administré par voie intraveineuse. Les fragments d'organes, toujours recueillis immédiatement après la mort, ont été fixés au formol, au liquide de Bouin, ou au réactif de Dubosco-Brazil. Les coupes, obtenues après inclusion, ont été préparées et colorées selon la technique habituelle.

II. *CAPSULES SURRENALES*

Nous avons examiné les capsules surrénales d'un chien normal (le prélèvement a été fait à la suite d'une surrénalectomie bilatérale) et de chiens intoxiqués par le procédé susindiqué.

On n'observe aucune lésion apparente ni de la zone corticale ni de la zone glomérulaire. Il est assez difficile d'établir la démarcation entre la zone fasciculée et la zone réticulée de la corticale.

Malgré la précocité du prélèvement et de la fixation, qui permet déjà d'éliminer toute hypothèse d'artéfact, on note par endroits une séparation très nette de la zone corticale et de la zone médullaire. La zone centrale est d'ailleurs le siège d'une congestion marquée et les hématies, dans les vaisseaux, ont, quel que soit le fixateur employé, un aspect pulvérulent nettement pathologique. Par contre, les cellules médullaires ne présentent, après les techniques histologiques habituelles, aucune image sensible d'altération.

Le décollement de la zone corticale, que l'on n'observe pas sur le témoin, doit être le reflet de troubles circulatoires intenses. C'est à ce niveau, en effet, que se manifestent avec prédilection les lésions d'ordre circulatoire et en particulier les hémorragies, au cours des toxi-infections.

III. *RATE*

Ce qui frappe à l'examen microscopique de la rate, au faible grossissement, c'est la netteté avec laquelle se dessinent les cloisons conjonctives et les septa de cet organe. Cet aspect histologique correspond bien à la spléno-contraction, dont nous avons souligné l'importance et que révèle clairement l'examen nécropsique de l'organe.

Le tassement des éléments cellulaires rend par certains endroits malaisée, tant ceux-ci sont pressés les uns contre les autres, la distinction entre pulpe blanche et pulpe rouge.

Les corpuscules de Malpighi sont normaux, sans hyperplasie. Ce fait est d'autant plus intéressant à signaler qu'au niveau d'autres organes on trouve une hyperplasie lymphoïde.

La pulpe rouge présente un aspect en dentelle, dû à la chasse des hématies. La spléno-contraction n'a maintenu en place que les éléments fixes des cordons de Billroth.

En quelques points cependant on note des suffusions sanguines profuses, au niveau desquelles l'analyse cytologique est presque impossible, les hématies présentant encore cet aspect pulvérulent que nous avons trouvé à l'examen des capsules surrénales.

La rate ne présente pas, au niveau de ses macrophages, de surcharge ferrique notable. On ne peut mettre en évidence la moindre transformation cytologique qui annoncerait une hématopoïèse vicariante.

IV. *FOIE*

A un faible grossissement, la structure hépatique ne semble pas être modifiée : les travées de Remak sont bien dessinées et on ne peut que noter une congestion plus marquée des vaisseaux hépatiques.

A un fort grossissement, on constate, au niveau du lobule, une dilatation marquée de la veine centrolobulaire qui est gorgée de sang, sans qu'il y ait cependant d'hémorragie dans le parenchyme. Tout à l'entour de certaines veines centrolobulaires la travée est disloquée. Les cellules hépatiques, après les colorations habituelles, ne présentent pas de grosses altérations. Leur noyau est parfois gonflé ou vacuolisé. Mais on doit noter dans le cytoplasme la présence d'un *pigment brun*, qui, après imprégnation argentique, se révèle comme un *pigment du groupe thio-aminé*. Occupant une place quelconque dans l'intérieur du cytoplasme, il se présente sous forme de grains fins, isolés ou groupés en amas. Il intéresse électivement les cellules de la travée hépatique et manque, en particulier, dans les éléments réticulo-endothéliaux qui tapissent les sinus. On le rencontre en n'importe quel point du lobule, aussi bien dans les zones périsus-hépatiques que dans les zones périportales. Présent dans une cellule il peut faire défaut dans la voisine. C'est véritablement un cas d'asymétrie lésionnelle remarquable.

On doit pouvoir l'assimiler aux pigments que Dalous, Fa-

BRE et PONS [198] ont décrit dans un certain nombre d'hépatites, accompagnées d'hémolyse : foie de septicémie à perfringens, foie de spirochétose ictéro-hémorragique, foie d'intoxication phallinique. Il manque dans les cirrhoses de Laënnec, les foies cardiaques, les hépatites tuberculeuses (*).

Si l'on examine le foie d'un animal intoxiqué après surrénalectomie bilatérale on assiste à la disparition quasi totale de ces pigments. Ils ne tatouent plus que quelques cellules, les grains sont beaucoup plus petits et ne s'agglomèrent jamais en amas. Pour donner à cette observation toute la valeur qu'elle mérite, nous avons eu soin de traiter parallèlement et avec les mêmes réactifs le foie du chien entier et celui du chien surrénalectomisé.

On peut donc penser que la surrénale joue un rôle dans l'élaboration de ce pigment.

Signalons pour terminer que sur le foie de certains animaux seulement, on retrouve de petits nodules lymphoïdes comparables à ceux qui ont été observés au cours de l'intoxication humaine. On s'aperçoit, en examinant la section longitudinales des vaisseaux, que ces petits îlots représentent en réalité la coupe d'une infiltration lymphoïde généralisée du tissu conjonctif périvasculaire.

V. REIN

L'aspect du rein, à tous les grossissements, est sensiblement normal et ne montre pas d'image de néphrite aiguë très accusée.

(*) Nous ne pensons pas que son existence ait déjà été signalée au cours de l'intoxication par le nitrite de sodium ou par des poisons méthémoglobinisants.

Tout récemment, PIEDELIÈVRE et DEROBERT [778], rapportant « un cas d'intoxication par le chlorate de soude », ont observé dans le foie et dans le rein la présence d'un pigment ocre. Celui-ci qui, dans le rein, imprègne les éléments cellulaires des tubes contournés, semble cependant avoir un caractère extra-cellulaire puisqu'on le retrouve abondamment dans la lumière de ces tubes, ainsi que dans les espaces intertraviculaires du tissu hépatique. Il paraît donc difficile de l'identifier à notre pigment thio-aminé.

Sa présence souligne le caractère faiblement méthémoglobinisant du chlorate de sodium, que confirment d'ailleurs les examens nécropsiques et la teinte subictérique des téguments.

Au niveau de la zone glomérulaire, on constate parfois une dilatation marquée du peloton, avec présence d'exsudat dans l'espace interglomérulocapsulaire.

Les tubes contournés présentent des lésions de nécrose discrète, avec quelques débris cellulaires dans la lumière. Ces mêmes images se retrouvent au niveau des anses de Henlé. Il existe, par endroits, autour des vaisseaux quelques extravasations de globules rouges.

De rares granulations, prenant l'argent, peuvent être observées au niveau de la base des cellules des tubes contournés. Elles manquent complètement au niveau des glomérules et des tubes droits.

VI. *POUMONS*

Malgré l'état congestif et la spume, parfois abondante, que révèle l'examen macroscopique, on ne peut noter aucune image qui fasse songer à l'œdème du poumon. Les alvéoles sont libres de tout exsudat. La dentelle pulmonaire présente, à un faible grossissement, un aspect absolument normal.

A un plus fort grossissement, on est frappé par l'existence d'extravasations de globules rouges, non pas dans les alvéoles, mais dans les espaces interalvéolaires. Les vaisseaux sont, à ce niveau, dilatés et gorgés de sang. Les cloisons interalvéolaires sont distendues, dilacérées par les hémorragies. Il existe une légère réaction histiocytaire.

Le revêtement endothélial de l'alvéole ne présente aucune réaction et il n'y a pas de suffusion hémorragique dans la lumière alvéolaire.

Les bronches contiennent dans leur lumière une substance coagulée par les réactifs et contenant des globules rouges, quelques cellules cylindriques, de rares polynucléaires et des histiocytes. Leur paroi ne présente pas de lésion inflammatoire et se montre en tous points normale. Cependant le liquide qui s'écoule de la bouche des malades ou des animaux intoxiqués

a une origine bronchique et salivaire. Il y aurait là l'ébauche d'une élimination vicariante.

Les vaisseaux pulmonaires sont fortement congestionnés : les capillaires sont dilatés; les gros vaisseaux sont bourrés d'hématies partiellement lysées.

L'absence d'image d'alvéolite nous montre qu'il ne s'agit pas d'une réaction pulmonaire pure, mais plutôt de troubles vaso-moteurs atteignant tous les éléments vasculaires du poumon, sans qu'il y ait passage du sang à travers la paroi alvéolaire.

La dilatation vasculaire de la trame pulmonaire, qui est, en définitive, la seule lésion que l'on puisse enregistrer, différencie nettement les phénomènes congestifs observés de ceux qui caractérisent l'œdème aigu.

***

Expérimentalement, comme cliniquement, l'intoxication par le nitrite de sodium ne donne jamais lieu à de grosses lésions du parenchyme. Les altérations qui apparaissent avec le maximum de fréquence et de netteté sont essentiellement d'ordre circulatoire : vaso-dilatation et œdème.

A côté de ces troubles, qui dans certains cas (foie, poumon, surrénale) peuvent aller jusqu'à l'hémorragie, existent indiscutablement des altérations des hématies. Leur aspect « framboisé », déjà signalé par Rabuteau [**804**] et que nous avons observé sur de nombreux frottis, traduit vraisemblablement une modification de l'équilibre osmotique du sang.

Quant aux cellules des organes parenchymateux, nous croyons pouvoir expliquer la conservation de leur morphologie normale par l'existence de l'œdème, le liquide épanché les protégeant d'une certaine manière contre la perturbation brutale des constantes physico-chimiques du plasma.

Nous ne saurions cependant déduire de cette intégrité morphologique apparente une intégrité fonctionnelle absolue.

Déjà la présence d'un pigment thio-aminé nous permet de déceler une atteinte hépatique que la morphologie seule n'aurait pu nous faire prévoir. Il est possible que si l'histo-chimie avait dépassé son stade actuel de balbutiements, des constatations semblables auraient pu être faites au niveau d'autres organes, en particulier de la surrénale. L'absence de ce pigment chez l'animal bisurrénalectomisé permet d'ailleurs de penser que l'intoxication par le nitrite de sodium peut encore retentir sur le métabolisme du soufre.

CHAPITRE XIII

Thérapeutique

Sauf dans le cas d'intoxication suraiguë, et généralement foudroyante, où la mort provient plutôt, comme le font remarquer Schrader et Gessner [**891**], du collapsus provoqué par action directe du poison sur le cœur et les vaisseaux, le nitrite de sodium agit essentiellement comme un toxique méthémoglobinisant.

La thérapeutique sera surtout symptomatique : on traitera la méthémoglobinémie. Celle-ci n'est redoutable que par l'anoxémie qu'elle provoque, car, comme l'ont démontré notamment Mladoveanu, Vasilco et Georghiu [**706**], elle est dépourvue elle-même de toute nocivité.

§ 1er. — THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALE

Dans la majorité des cas, l'absorption a eu lieu par voie digestive et, bien qu'elle soit très rapide, on devra néanmoins tenter l'évacuation du contenu gastrique en administrant d'urgence un vomitif énergique (apomorphine) et en pratiquant au besoin un lavage d'estomac. Le nitrite de sodium provoque d'ailleurs des réflexes nauséeux, mais qui, insuffisamment précoces, n'éliminent généralement qu'une trop faible partie du poison.

L'état de collapsus présenté par le malade nécessite, d'autre part, l'administration d'urgence de tonicardiaques (huile camphrée, camphosulfonate de soude...) à doses élevées et renouvelées. L'adrénaline ou le pressyl, surtout dans le cas de grosse hypotension, compléteront utilement cette médication.

§ 2. — TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

a) *Saignée :*

La question de la saignée a été controversée. Ducou [**258**], comme Duvoir et Goldberg [**268**], la considèrent comme inutile, sinon nuisible, car la méthémoglobine contenue dans les globules rouges, retournant à l'état d'oxyhémoglobine dans un temps relativement court, on diminue gratuitement la capacité respiratoire potentielle du sang.

Cependant, elle peut être conseillée et utilisée avec succès dans les cas graves, surtout si on la fait suivre d'une large transfusion.

Majanz [**649**] traite six cas d'empoisonnement à l'aniline par une saignée de 800 à 1.000 cc. suivie d'une transfusion de 500 à 800 cc.

Des saignées comparables ont été pratiquées chez certains des malades dont nous avons plus haut rapporté les observations.

b) *Inhalation d'oxygène :*

Haldane, Makgill et Mavrogordato [**399**] ont observé que les animaux intoxiqués par une dose léthale de nitrite de sodium survivent lorsqu'on les maintient dans une atmosphère suroxygénée. L'augmentation de la pression partielle d'oxygène a cependant sur la méthémoglobine — et même sur l'hémoglobine bioxyazotée — une influence bien moindre que celle qu'elle exerce sur la carboxyhémoglobine. Mais elle provoque un accroissement de la solubilité de l'oxygène dans le plasma, qui supplée momentanément à la diminution de la

capacité respiratoire qu'entraîne la méthémoglobinémie. L'organisme peut ainsi franchir la phase aiguë de l'asphyxie et attendre le retour progressif de la méthémoglobine en oxyhémoglobine qui, comme nous l'avons indiqué, s'effectue lentement mais spontanément au contact des tissus vivants.

L'inhalation d'oxygène, ou mieux la respiration dans une atmosphère enrichie en oxygène ou en carbogène, réalisée commodément à l'aide d'une tente, sont donc à conseiller.

Pour les mêmes raisons, on a préconisé l'oxygène en injections sous-cutanées.

§ 3. — ANTIDOTES SPÉCIFIQUES

On a proposé quelques antidotes spécifiques qui ont été surtout expérimentés sur l'animal.

a) Le dérivé sulfoné de l'α-naphtylamine, connu sous le nom d'acide naphtionique : $C_{10}\,H_6\,(NH_2)\,SO_3H$, peut être utilisé à la dose de 0,50 à 1 gr. en fraction de 0 gr. 20 toutes les heures [**576**].

b) Hesse [**436**] a obtenu de bons résultats par l'emploi de certains mélanges de phénols et de sels ferriques. C'est ainsi que la méthylrésorcine :

$$C_6H_3\begin{cases}CH_3\ (1)\\OH\ (3),\ H_2O\\OH\ (5)\end{cases}$$

appelée encore *orcine*, et le *perchlorure de fer;* le *gaïacol et le bleu de Prusse* protègent efficacement les animaux intoxiqués par une dose léthale de nitrite de sodium. L'auteur attribue cet effet à la formation d'un composé insoluble entre le fer et le nitrosophénol qui prend naissance aux dépens de l'acide nitreux. Le phénol, d'ailleurs, exercerait une action inhibitrice assez accusée sur la méthémoglobinisation.

c) Enfin l'*acide ascorbique*, qui, comme l'ont montré Lemoigne, Monguillon et Desveaux [**589**], provoque « in vitro » l'oxygénation rapide de l'acide nitreux, semble manifester « in vivo » une action tout au moins préventive.

C'est ainsi que deux cobayes de poids sensiblement égal (310 et 320 gr.) auxquels nous avons préalablement administré par voie sous-cutanée 1/2 cc. de Laroscorbine (soit 1600 U/kg.) ont résisté à l'ingestion de 0,40 gr./kg. de nitrite de sodium, représentant environ deux fois la dose léthale. Mais l'absorption d'une nouvelle dose de toxique, vingt-quatre heures plus tard, tua rapidement les deux animaux.

Des constatations analogues ont pu être faites sur le lapin. Dans un cas, cependant, nous n'avons obtenu qu'un retard de l'effet toxique : le lapin, qui, sous l'effet protecteur de l'acide ascorbique, semblait supporter assez bien les deux doses mortelles, succomba néanmoins six heures après l'ingestion du poison.

§ 4. — ANTIDOTES GÉNÉRAUX

Certaines substances sont susceptibles de provoquer la transformation rapide de la méthémoglobine en hémoglobine. Les alcalins, l'hyposulfite de sodium et surtout le bleu de méthylène ou ses homologues ont été proposés à cet effet. Le glucose exerce également une action réductrice que nous avons spécialement étudiée.

a) *Les alcalins :*

Masoin [**662**] attribue aux carbonates alcalins une action efficace sur la méthémoglobinémie. En réalité, s'ils peuvent être de quelque secours dans la lutte contre l'acidose, qui, comme nous l'avons montré, est assez importante au cours de l'intoxication par le nitrite de sodium, il semble, comme le pense d'ailleurs Quagliariello [**800**], qu'ils n'exercent aucune influence sur la transformation de la méthémoglobine. En tout état de cause, les expériences de Masoin démontrent simplement leur rôle préventif.

b) *L'hyposulfite de sodium :*

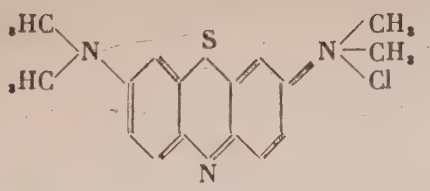
L'hyposulfite de sodium est un agent réducteur que Lang [**567**] expérimentait déjà en 1895. Il fut préconisé depuis lors

par de nombreux auteurs pour le traitement de la méthémoglobinémie et plus particulièrement dans l'intoxication cyanhydrique. Le nitrite de sodium exerce d'ailleurs, dans ce cas, une action antidotique très nette, mise en lumière par Hug [**482, 485**] et ses collaborateurs [**489**]. Celle-ci est renforcée par l'hyposulfite de sodium [**483, 484, 487**] et par le bleu de méthylène [**165**]. Nous devons signaler, à ce propos, que Karassik, Rochkow et Winogradowa [**524**] attribuent au nitrite de sodium un rôle préventif dans l'intoxication par les fluorures.

c) *Le bleu de méthylène :*

Le bleu de méthylène est un colorant du groupe des thiazines qui, d'abord utilisé par les bactériologistes, a fait son entrée en thérapeutique vers 1890.

C'est une poudre cristalline bleu sombre, qui est un chlorhydrate de tétraméthyldiamino-diphénylthiazinium. Il cristallise avec trois molécules d'eau et répond à la formule :



Antiseptique, analgésique et hyperthermisant, il agit comme excitant du centre thermo-régulateur de la respiration et de la circulation.

C'est surtout par son pouvoir oxydo-réducteur qu'il exerce une influence favorable sur les anoxémies en général, mais plus spécialement sur le « besoin d'oxygène » créé par la méthémoglobinémie. Par fixation d'hydrogène sur l'azote thiazinique, il donne en effet un leuco-dérivé incolore qui, facilement oxydable, referme le cycle oxydo-réducteur.

Dans sa forme colorée, c'est un oxydant qui facilite « in vitro » comme « in vivo » la fixation d'oxygène sur un

milieu réducteur glucosé. Pouvant jouer, d'après Aschmarin, le rôle d'une oxydase, il possède, comme l'a montré Guir [**385**], une valeur thérapeutique réelle pour le traitement de l'asphyxie.

C'est ainsi que l'intoxication oxycarbonée et les asphyxies pures par privation d'oxygène (noyades, pendaisons...) sont heureusement influencées par son emploi. Les nombreuses observations rapportées par Guir sont significatives à ce point de vue.

D'autre part, plusieurs auteurs, et en particulier Hug [**485**], Chen [**166**] et ses collaborateurs, Brooks [**130**], le recommandent, en injection intraveineuse à 1 %, pour le traitement de l'intoxication cyanhydrique. Konar [**550**] rapporte, à ce propos, l'observation d'une guérison remarquable : un ouvrier qui, dans un but de suicide, avait absorbé une solution concentrée de cyanure de potassium put être ramené à la vie grâce à l'administration, par voie intramusculaire, à deux heures d'intervalle, de deux doses successives de 0 gr. 50 de bleu de méthylène, dissous extemporanément dans un peu d'eau bouillie.

A son pouvoir oxydo-réducteur, s'ajoute ici son action méthémoglobinisante qui fixe l'acide cyanhydrique sous forme de cyanméthémoglobine, dépourvue de toxicité. C'est la raison pour laquelle le nitrite de sodium lui-même exerce sur le cyanure un pouvoir antidotique important. (Hug et Marenzi [**489**], Mladoveanu et Georghiu [**705**].)

Malgré cette action méthémoglobinisante — d'ailleurs assez faible aux doses thérapeutiques — le bleu de méthylène est devenu, comme l'indique Morhardt [**710**] l'antidote classique des poisons méthémoglobinisants. Sous sa forme réduite, il agit en outre directement sur le nitrite de sodium qui, d'après les expériences d'Aubel [**34**] et de ses collaborateurs, est très rapidement oxydé « in vitro » par le leuco-dérivé.

L'expérimentation sur l'animal a permis à Hauschild [**415**] de mettre en évidence « in vivo » son pouvoir réducteur sur

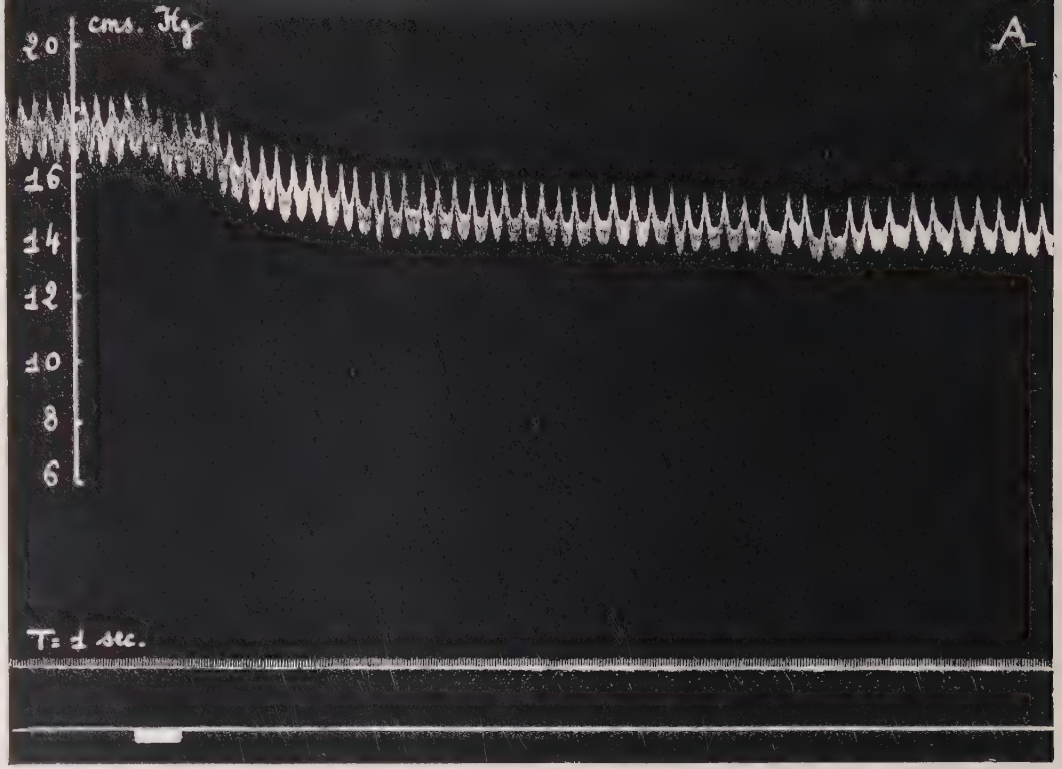


FIG. I.

A. Chien ♀ de 15 kg. 600, anesthésié au chloralose (0,10 gr./kg.).

De haut en bas : pression carotidienne gauche.

Temps en secondes.

Signal électromagnétique de DEPREZ.

Injection intraveineuse de 2 mgr./ kg. de nitrite de sodium : chute nette et persistante de la pression artérielle.

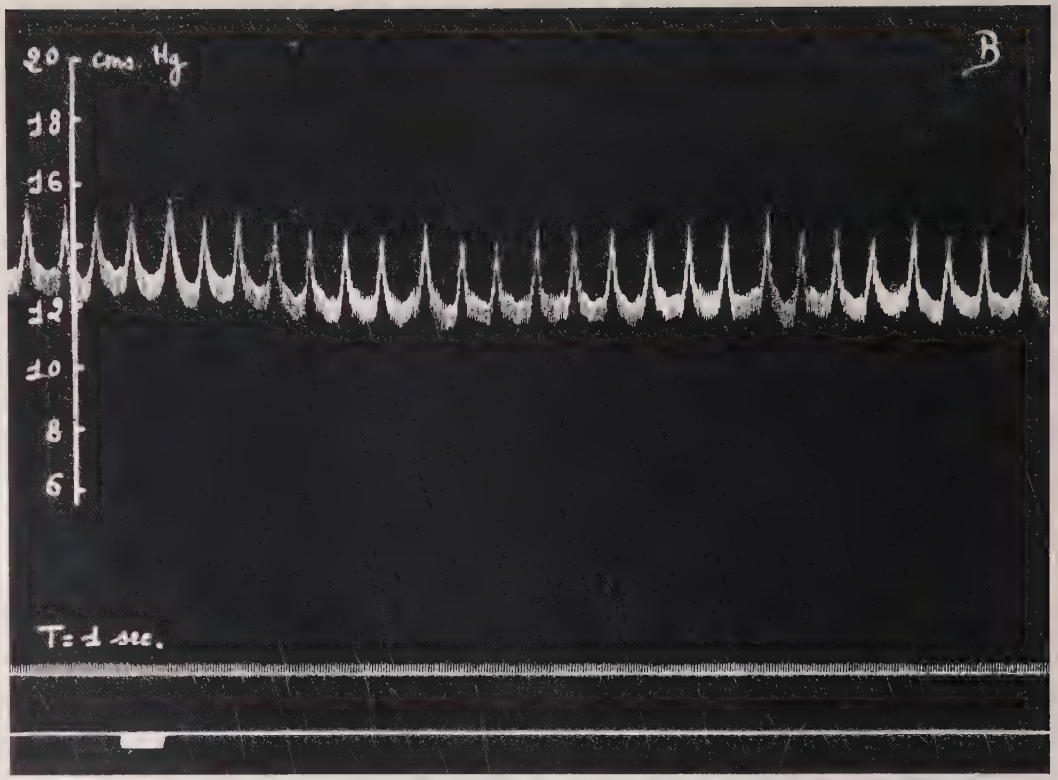


FIG. II.

B. Même animal.

Même injection intraveineuse de nitrite de sodium après administration intraveineuse de 0,40 gr./kg. de glucose. La chute de pression est à peine marquée.

la méthémoglobine. En administrant à des rats ou des lapins un poison méthémoglobinisant (aniline, nitrite de sodium) à doses telles que la moitié de l'hémoglobine totale soit transformée en méthémoglobine, on arrive, en injectant quelques cc. d'une solution de bleu de méthylène, à faire disparaître en dix minutes la méthémoglobinémie. Il est curieux de constater qu'en poursuivant l'injection intra-veineuse la couleur du sang s'éclaircit.

La *thionine* ou violet de Lauth, dont le bleu de méthylène est le dérivé tétraméthylé donnerait des résultats encore plus nets.

Beaucoup cependant, préfèrent le bleu de méthylène, qui, à des titres multiples, a toujours sa place dans l'officine du pharmacien. La solution à 1 % en injection intra-veineuse est, à l'heure actuelle, un des meilleurs antidotes des poisons méthémoglobinisants. Walterskirchen [**1000**] a obtenu un résultat remarquable dans une intoxication par l'essence de mirbane. Nous l'avons utilisée nous-même, avec succès, au cours de l'intoxication précédemment décrite. L'expérimentation sur l'animal nous a montré toutefois qu'il y aurait intérêt à l'associer au glucose, qui est lui-même un agent thérapeutique direct de la méthémoglobinémie.

d) *Le Glucose :*

Le glucose possède un pouvoir réducteur important que l'on a mis souvent en évidence « in vitro » comme « in vivo ».

Les expériences de Violle [**991**], contredites d'ailleurs par Heymans et Soenen [**452**], semblent lui attribuer une certaine vertu thérapeutique pour le traitement de l'intoxication par les cyanures.

Binet et Marek [**95**] en font l'antidote de l'intoxication phallinique, qui, par certains côtés, et notamment par la formation de pigments thio-aminés à l'intérieur des cellules hépatiques, rappelle l'intoxication par le nitrite de sodium. Il est vrai que

l'empoisonnement par l'amanite phalloïde s'accompagne d'une nette hypoglycémie.

Bien que l'hyperglycémie soit, au contraire, de règle dans l'intoxication par le nitrite de sodium, nous avons montré qu'elle est le résultat secondaire de la décharge d'adrénaline qui provoque la spléno-contraction. Le nitrite de sodium semble cependant agir directement sur le glucose qui reste encore un agent thérapeutique précieux. Outre la diurèse qu'il déclenche et qui contribue à l'élimination du poison, il agit directement sur la méthémoglobine, dont il active la transformation en hémoglobine oxygénée.

Brooks [**129**] a mis cette propriété en évidence sur des souris, qui recevaient par voie endo-veineuse 0,15 gr./kg. de nitrite de sodium. En suivant au spectroscope les variations de la méthémoglobine résultante, il put constater les heureux effets de l'injection de sérum glucosé.

Kossjakow [**553**], qui a étudié différentes substances ayant la propriété de modifier la teneur du sang en méthémoglobine, donne au glucose une place de choix. Il a montré notamment que l'injection d'insuline augmente la méthémoglobinémie, tandis que sous l'effet du glucose on voit regresser le pigment.

Prenant pour test la chute de pression observée après injection intraveineuse d'une dose faible (2 mgr./kg.) de nitrite de sodium, nous avons essayé de mettre en évidence l'influence de la glycémie.

Une expérience faite sur le chien n° 12 (voir pièces justificatives) et reproduite par les graphiques ci-contre, semble indiquer clairement que le glucose inhibe nettement le pouvoir hypotenseur du nitrite de sodium.

La figure I représente la chute de tension consécutive à l'administration par voie intra-veineuse d'une dose faible (2 mgr./kg.) de nitrite de sodium.

Après une demi-heure environ, le tracé de la pression artérielle se maintenant sensiblement en palier, nous avons injecté au même animal une solution isotonique de glucose correspondant environ à 0,40 gr./kg. de ce sucre.

Nous avons attendu quelques minutes, pour permettre à la pression artérielle de se stabiliser, puis nous avons renouvelé, par voie intra-veineuse, la dose initiale de toxique (2 mgr./kg.).

Comme le montre la figure II, l'effet hypotenseur est alors à peu près aboli (*).

Le glucose semble donc avoir un pouvoir antidotique que l'on peut essayer d'appliquer au traitement de l'intoxication.

Cependant, les animaux intoxiqués par le nitrite de sodium ne semblent pas tirer un grand profit de la seule thérapeutique par le sérum glucosé. Les essais effectués sur le lapin et sur le cobaye nous ont permis d'observer un accroissement de la résistance aux effets du poison, mais la mort est toujours de règle dès que l'on dépasse la dose léthale.

Par contre, l'association du glucose au bleu de méthylène donne des résultats excellents. Bien que nous n'ayons pu multiplier les expériences, nous pensons qu'elle constitue le meilleur traitement que l'on puisse proposer, à l'heure actuelle, contre l'intoxication par le nitrite de sodium.

Deux cobayes auxquels nous avons administré per os 0,25 gr./kg. de nitrite de sodium (soit une dose supérieure à la dose léthale) reçurent par voie intra-péritonéale, cinq minutes après cette ingestion, l'un 1 cc. d'une solution de bleu de méthylène à 1 %, l'autre 1 cc. de la même solution dilué dans 10 cc. de sérum glucosé isotonique.

Les deux animaux éprouvèrent une nette amélioration de leur état. Cependant, le premier succombait 57 minutes plus tard, tandis que le second ne se ressentait plus le lendemain de sa forte intoxication.

La même observation put être renouvelée chez le lapin. Mais l'effet le plus remarquable fut obtenu chez une chienne de

(*) Nous avons poursuivi l'expérimentation, en provoquant une forte hypoglycémie par infection sous-cutanée d'insuline. L'administration ultérieure d'une dose identique de nitrite de sodium (2 mgr./kg.), semble avoir exalté le pouvoir hypotenseur du toxique. Mais l'animal ne put supporter correctement cette troisième épreuve. Nous ne signalons d'ailleurs l'expérience qu'à titre documentaire, car nous devons effectuer des recherches complémentaires avant de formuler des conclusions.

17 kg. 500 qui, en moins de deux heures, absorba 3 gr. 50 de nitrite de sodium. La dernière ingestion provoqua chez elle un coma profond et fit apparaître les symptômes de la période agonique (écume sanglante, rythme de Cheyne-Stokes...). On lui pratiqua aussitôt une injection I.V. de sérum glucosé associé au bleu de méthylène (sérum glucosé 30 cc., bleu de méthylène à 1 % 3 cc.). L'effet fut si brutal, que, quelques secondes après l'injection, l'animal sortait de son coma, puis peu à peu reprenait un rythme respiratoire régulier. C'était d'ailleurs une chienne gravide qui, 17 jours plus tard, mettait bas très normalement.

Le glucose, que Guir [loc. cit.] associait déjà, à dose plus faible, au bleu de méthylène, pour le traitement de l'intoxication oxycarbonée, peut donc être conseillé dans la thérapeutique des empoisonnements par les nitrites. On complétera les heureux effets du bleu de méthylène en administrant parallèlement du sérum glucosé.

CONCLUSIONS

Ce que l'homme le plus éprouvé est capable de connaître et de saisir n'est qu'une opinion probable.

HÉRACLITE D'ÉPHÈSE.

Passant successivement en revue les différents points de vue sous lesquels nous avons envisagé l'étude, encore bien incomplète, du nitrite de sodium, nous allons essayer de dégager la modeste contribution que nous avons apportée à la connaissance de ce sel.

I. CHIMIE

Le nitrite de sodium, qui est devenu un produit important de la grande industrie chimique, présente, en solution aqueuse, un spectre d'absorption U.V. caractérisé par deux bandes dont les sommets se situent respectivement à 2840 U.A. et 3565 U.A.

Aux nombreuses méthodes qui ont été proposées pour sa diagnose nous avons ajouté la recherche colorimétrique par le réactif ferro-résorcinique, et le procédé à l'antipyrine-acide chromique dont la sensibilité est comparable à celle du réactif de GRIESS.

Nous avons en outre mis au point un procédé de dosage volumétrique, permettant d'appliquer facilement et avec précision la réaction de TROMSDORFF.

II. PHARMACODYNAMIE

L'étude physiologique que nous avons entreprise nous a permis de préciser l'action vaso-constrictrice du nitrite de sodium au niveau de la rate. Ce phénomène, qui s'oppose à la vaso-dilatation générale provoquée par ce sel, est dû à une décharge d'adrénaline et doit être considéré comme un moyen de défense contre l'asphyxie.

Le nitrite de sodium, d'autre part, diminue l'effet hypertenseur de l'adrénaline, par suite de l'abaissement de la réserve alcaline et de l'anoxémie consécutive à la méthémoglobinisation.

L'effet hypotenseur du nitrite de sodium, qui reconnaît pour cause essentielle une vaso-dilatation périphérique, semble dû cependant, en partie, à l'inhibition — d'ailleurs très modérée — de la cholinestérase.

III. TOXICOLOGIE

Nous avons étudié la toxicité du nitrite de sodium en fonction de l'espèce animale et de la voie d'introduction du poison. La dose léthale qui est plus faible pour les carnivores que pour les herbivores semble, d'après l'expérimentation et les observations d'intoxication humaine être voisine pour l'homme — par voie digestive — de 0,15 gr./kg.

Le nitrite de sodium doit être recherché très précocement dans les pièces d'autopsie. La méthode distillatoire que nous avons décrite permet de combiner sa recherche à celle de l'acide cyanhydrique, qui donne des symptômes d'intoxication aiguë très comparables.

Le nitrite de sodium s'élimine peu en nature, mais diffuse cependant rapidement dans tous les organes et dans la plupart des humeurs. A faibles doses il est totalement détruit par le foie. Mais le barrage hépatique peut-être débordé et la bile élimine alors des quantités relativement importantes de poison.

Sauf les cas d'ingestion massive, pouvant provoquer une mort foudroyante par collapsus, l'intoxication aiguë ou chronique est essentiellement d'ordre hématique. L'analyse spectrale que nous avons entreprise pour préciser la nature des altérations subies par le pigment sanguin confirme que le nitrite de sodium est « in vitro » comme « in vivo » un agent méthémoglobinisant. L'existence de l'hémoglobine bioxyazotée, qui semble probable *extra corpus*, a surtout un intérêt médico-légal.

Nous avons cherché à préciser l'action du toxique sur le plasma et les globules. Les constantes physiques du plasma (viscosité, indice de réfraction, pH, pression osmotique) sont profondément modifiées. On assiste parallèlement à une chute de la réserve alcaline et à une élévation du rapport chloré érythro-plasmatique.

L'état d'acidose dont Rabuteau faisait un syndrome majeur, est dû en partie à l'anoxémie provoquée par la méthémoglobinisation. Le nitrite de sodium est bien un « poison plasmique ».

La numération des hématies fait apparaître une augmentation de leur nombre. Il n'y a pas cependant de polyglobulie vraie, car l'augmentation du nombre des hématies dans le sang est déterminée par une spléno-contraction intense. Les propriétés tinctoriales sont plus ou moins altérées. On observe en outre des altérations morphologiques assez accusées.

Nous n'avons pu mettre en évidence la présence de corps de Heinz.

La formule leucocytaire subit enfin quelques variations : on observe en particulier une diminution progressive du taux des monocytes traduisant l'épuisement du tissu réticulo-endothélial.

IV. BIOLOGIE

Les signes majeurs de l'intoxication sont : 1° la cyanose souvent totale mais surtout accusée au niveau des muqueuses; 2° des manifestations nerveuses allant du simple vertige

au coma complet, fréquemment accompagnées de troubles sphinctériens, et 3° des signes de collapsus cardio-vasculaire (tachycardie, hypotension).

Les nombreuses observations que nous rapportons se rattachent à trois types principaux : l'intoxication suraiguë, l'intoxication aiguë grave et l'intoxication aiguë légère.

Nous avons mis en évidence l'action du nitrite de sodium sur les divers organes : estomac, foie, poumon, rate, cœur, rein, capsules surrénales.

Les lésions observées intéressent beaucoup plus l'appareil cardio-vasculaire que les parenchymes.

L'action sur la muqueuse gastrique est particulièrement nette et nous avons pu l'étudier aussi bien dans l'intoxication aiguë que dans l'intoxication chronique. Elle semble sous la dépendance du peroxyde d'azote libéré au contact de l'acide chlorhydrique qui est hypersécrété après ingestion de nitrite de sodium.

Enfin nous avons découvert dans le foie des pigments thioaminés, ne se formant plus chez l'animal bisurrénalectomisé.

On ne peut émettre que de simples hypothèses sur l'origine de ces pigments. Ils représentent peut-être un produit de désintégration protidique, ou traduisent l'action de l'oxyde azotique sur les mucines. Ils permettent enfin de penser à un trouble du métabolisme du soufre.

La thérapeutique est principalement celle de la méthémoglobinémie. Outre la médication générale (vomitifs, toni-cardiaques), on administrera du bleu de méthylène. Il semble, d'après notre expérimentation sur l'animal, que celui-ci produira les meilleurs effets s'il est associé au sérum glucosé.

L'acide ascorbique paraît n'avoir qu'un rôle préventif.

***

Le chimiste, le médecin, le pharmacien, l'hygiéniste ne doivent pas méconnaître la toxicité du nitrite de sodium, et la

fréquence accrue des accidents qu'il provoque. La vaste intoxication collective qui a inspiré ce travail est une preuve nouvelle du danger que présente sa manipulation par des mains non averties.

Le nitrite de sodium, qui est au laboratoire un auxiliaire précieux du chimiste, doit être regardé avec méfiance dès qu'il sort de son vrai domaine.

Agent thérapeutique discutable, s'il n'est pas administré avec un grand discernement, c'est plutôt qu'un mauvais remède un redoutable poison.

Vu :
Le Président de la Thèse,
DUPOUY.

Vu :
Le Doyen,
DUPOUY.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 15 juin 1946.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

Pièces justificatives

Nous croyons inutile de rapporter ici les protocoles expérimentaux de tous les animaux qui ont servi à édifier notre étude.

Nous n'avons en effet pour but que de fournir quelques précisions sur l'expérimentation physiologique que nous avons effectuée.

I. — CHIENS

N° 1 — 7 avril 1944

Chien ♂ de 13 kg. 600.

7 h. 30. Anesthésie au chloralose (0,10 gr. par kilog).
Mise en place d'une canule trachéale.
Inscription de la respiration au moyen d'un pneumographe de Paul Bert.
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.
Mise en place d'une canule pour prise de sang dans le bout central de la veine fémorale droite.

18 h. 30. Prise de sang.

18 h. 33. Injection intraveineuse de 0,20 gr. par kilog de nitrite de sodium.

Hypotension brutale, hyperventilation puis ralentissement respiratoire et apnée.

La pression d'abord abaissée demeure en palier jusqu'au moment de l'apnée puis baisse progressivement jusqu'à la mort. Quelques mouvements respiratoires isolés.

Prise de sang (avant la mort) : Méthémoglobine : 74 %.

N° 2 — 28 avril 1944

Chien ♂ de 10 kilogs.

14 h. 10. Anesthésie au chloralose (0,10 gr. par kilog).

Mise en place d'une canule trachéale.

Inscription des mouvements respiratoires au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Mise en place d'une canule pour prise de sang, dans le bout central de la veine fémorale droite.

14 h. 50. Prise de sang.

15 heures. Ingestion par sonde œsophagienne de 0,10 gr. par kilog de nitrite de sodium dans 150 cc. d'eau : la pression artérielle baisse progressivement, la respiration s'accélère légèrement.

15 h. 25. Prise de sang. Méthémoglobine : 15 %.

15 h. 40. Ingestion par sonde œsophagienne de 0,10 gr. par kilog de nitrite de sodium dans 150 cc. d'eau.

15 h. 50. Prise de sang. Méthémoglobine : 40 %.

16 h. 15. Prise de sang (avant la mort). Méthémoglobine : 57 %.

Mort à 16 h. 16.

N° 3 — 7 mai 1944

Chien ♂ de 7 kilogs.

14 h. 45. Anesthésie au chloralose (0,10 gr. par kilog).
Mise en place d'une canule trachéale.
Inscription des variations de pression intra-trachéale.
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

16 h. 50. Perfusion dans le bout central de la veine fémorale droite, de nitrite de sodium en solution à 10 %.
Mort à 0,80 gr. par kilog.

N° 4 — 8 Mai 1944

Chien ♂ de 15 kg. 200.

15 h. 10. Anesthésie au choralose (0,10 gr. par kilog).
Mise en place d'une canule trachéale.
Inscription de la respiration au moyen d'un pneumographe de Tournade.
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

16 h. 10. Injection intraveineuse de 0,02 gr. par kilog de nitrite de sodium : baisse progressive de la pression artérielle, augmentation de la fréquence des mouvements respiratoires.

17 h. 10. Inhalation d'un mélange gazeux contenant 6 % d'oxygène dans l'azote : hyperventilation notable.
Injection intraveineuse de 0,02 gr. par kilog de nitrite de sodium; la chute de pression paraît légèrement moins marquée que lors de la première injection.
Fin de l'anoxémie.

18 h. 10. Perfusion dans le bout central de la veine fémorale droite de nitrite de sodium; en solution à 10 %.

Mort à 0,66 gr. par kilog.

N° 5 — 11 mai 1944

Chien ♂ de 19 kg. 100.

15 heures. Anesthésie au chloralose (0,10 par kilog).

Mise en place d'une canule trachéale.

Inscription des mouvements respiratoires au moyen d'un pneumographe de TOURNADE.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de LUDWIG.

16 h. 45. Injection intraveineuse de 2,5 mgr. par kilog de nitrite de sodium; la pression artérielle baisse progressivement de 12 à 7 cm. de Hg : légère accélération respiratoire, sans augmentation de l'amplitude. Huit minutes après l'injection la pression se relève légèrement, puis continue à s'élever progressivement jusqu'à son niveau antérieur qu'elle atteint une heure après l'injection.

17 h. 45. Inhalation d'un mélange gazeux contenant 6 % d'oxygène dans l'azote.

Injection intraveineuse de 2,5 mgr. par kilog de nitrite de sodium : la chute de pression est analogue à celle constatée lors de la première injection.

Après 4 minutes 30 secondes d'anoxémie, syncope respiratoire. Fin de l'anoxémie.

Respiration artificielle (par compression du thorax).

Quelques mouvements respiratoires spontanés, d'amplitude rapidement décroissante. Mort de l'animal.

N° 6 — 19 mai 1944

Chien ♂ de 5 kg. 400.

14 h. 40. Anesthésie au chloralose (0,10 gr. par kilog).

Mise en place d'une canule trachéale.

Inscription des mouvements respiratoires au moyen d'un pneumographe de TOURNADE.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de LUDWIG.

15 h. 25. Injection intraveineuse de 1/400 mgr. par kilog d'adrénaline : effet hypertenseur net.

15 h. 40. Même injection.

15 h. 53. Même injection.

15 h. 58. Injection intraveineuse de 2,5 mgr. par kilog de nitrite de sodium : la pression baisse légèrement et progressivement.

16 h. 2. Injection intraveineuse de 1/400 mgr. par kilog d'adrénaline : diminution de l'effet hypertenseur.

16 h. 18. Même injection d'adrénaline; même effet hypertenseur diminué.

16 h. 58. La pression artérielle a retrouvé son niveau antérieur.

Même injection d'adrénaline : l'effet hypertenseur est comparable à celui obtenu avant administration de nitrite de sodium.

17 h. 15. Mise en place d'une canule dans le bout central de la veine fémorale droite.

17 h. 20. Perfusion dans le bout central de la veine fémorale droite de nitrite de sodium en solution à 10 %. Mort à 0,148 gr. par kilog.

N° 7 — 2 juin 1944

Chien ♂ de 14 kg. 900.

14 h. 55. Anesthésie au chloralose (0,10 gr. pâr kilog).

Mise en place d'une canule trachéale.

Inscription des mouvements respiratoires au moyen d'un pneumographe de Tournade.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Mise en place d'une canule pour prise de sang dans le bout central de la veine fémorale droite.

15 h. 15. Prise de sang I. — R.A. 47,2.
g = 0,92.
urée = 0,59.
Spectrographie : Bandes de HbO_2.
Lames de sang.

15 h. 31. Injection intraveineuse de 2,5 mgr. par kilog de nitrite de sodium.

15 h. 41. Prise de sang II. — R.A.-47.
Lames de sang.

16 h. 45. Prise de sang III. — R.A.-45,2.

Inhalation d'un mélange gazeux contenant 6 % d'oxygène dans l'azote.

Prise de sang IV. — R.A.-43,3.

Injection intraveineuse de 25 mgr. par kilog de nitrite de sodium.

Fin de l'anoxémie.

17 h. 12. Chloralose 0,80 gr.

17 h. 32. Mise en place d'une canule dans le bout central de la veine fémorale droite.

Prise de sang V. — R.A.-40,5.

Méthémoglobine = 30 %.

Perfusion dans le bout central de la veine fémorale droite de nitrite de sodium en solution à 10 %.

Prise de sang VI. — R.A.-37,7.
g = 1,17.
Urée = 0,67.
Méthémoglobine = 70 %.
Lames de sang.

Mort à 0,214 gr. par kilog.

N° 8 — 6 juin 1944

Chien ♂ de 20 kg. 400.

14 h. 45. Anesthésie au chloralose (0,10 gr. par kilog).
Mise en place d'une canule trachéale.
Section bilatérale des pneumogastriques au cou.
Inscription de la respiration au moyen d'un pneumographe de TOURNADE.
Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de LUDWIG.

16 h. 5. Occlusion des carotides primitives.
Relâchement (durée de l'occlusion 1 minute).

16 h. 12. Injection intra-veineuse de 1/400 mgr. par kilog d'adrénaline.

16 h. 25. Injection intraveineuse de 2,5 mgr. par kilog de nitrite de sodium.

16 h. 30. Occlusion des carotides primitives.
Relâchement (durée de l'occlusion 1 minute).

16 h. 40. Injection intraveineuse de 1/400 mgr. par kilog d'adrénaline.

17 h. 25. Injection intraveineuse lente (en 5 minutes 10 secondes) de 10 cg. par kilog de nitrite de sodium en solution à 10 % : Mort 9 minutes après le début de l'injection.

N° 9 — 30 juin 1944

Chien ♂ de 10 kilogs.

14 h. 25. Anesthésie au chloralose 0,10 gr. par kilog.

Mise en place d'une canule trachéale.

Inscription de la respiration au moyen d'un pneumographe de TOURNADE.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de LUDWIG.

Mise en place d'une canule pour prise de sang dans le bout central de la veine fémorale droite.

Oncographie du rein gauche intact.

Oncographie de la rate.

15 h. 10. Prise de sang I.

Réserve alcaline = 45,3.

Chlore globulaire = 2,51.

— plasmatique = 4,02.

Résistance globulaire = 0,45.

Spectrographie : HbO_2.

Lames de sang.

Numération : G.R. = 4.840.000.

15 h. 15. Injection intraveineuse de 2,5 mgr. par kilog de nitrite de sodium : hyperpnée nette, chute légère de la pression maxima; le rein subit une vaso-dilatation nette puis une vaso-constriction très passagère. *La rate sans vaso-dilatation préalable se contracte fortement.*

15 h. 33. Prise de sang II.

Réserve alcaline = 42,1.

Chlore globulaire = 2.64.

— plasmatique = 3,87.

Résistance globulaire = 0,30.

Spectrographie : MetHb.

Lames de sang.

Numération : G.R. = 5.480.000.

15 h. 40. La pression artérielle a regagné son niveau primitif : le volume splénique est encore diminué.

N° 10 — 5 juillet 1944

Chien ♂ de 12 kg. 500.

14 h. 25. Anesthésie au chloralose (0,10 gr. par kilog).

Mise en place d'une canule trachéale.

Surrénalectomie bilatérale par voie postérieure.

Inscription de la respiration au moyen d'un pneumographe de TOURNADE.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de LUDWIG.

Inscription du volume de la rate, du rein gauche intact.

Mise en place d'une canule pour prise de sang dans le bout central de la veine fémorale droite.

16 h. 20. Prise de sang I.

Injection intraveineuse de 2,5 mgr. par kilog de nitrite de sodium.

Injection intraveineuse de 1/400 mgr. par kilog d'adrénaline.

17 heures. Injection intraveineuse de 10 mgr. par kilog de nitrite de sodium. Mort.

N° 11 — 7 juillet 1944

Chien ♂ de 5 kg. 900.

10 h. 15. Anesthésie au chloralose (0,10 gr. par kilog).

Mise en place d'une canule trachéale.

Surrénalectomie bilatérale par voie postérieure.

11 h. 50. Chloralose (0,40 gr.).

13 h. 55. Chloralose (0,20 gr.).

Inscription de la respiration au moyen d'un pneumographe de TOURNADE.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de LUDWIG.

Inscription du volume splénique.

Mise en place dans le bout central de la veine fémorale droite d'une canule pour prise de sang.

14 h. 35. Prise de sang I.

Injection intraveineuse de 2,5 mgr. par kilog de nitrite de sodium : chute rapide de la pression artérielle; la rate suit passivement la pression.

15 heures. Prise de sang II.
Méthémoglobine = 27 %.

15 h. 5. Injection intraveineuse de 50 mgr. par kilog de nitrite de sodium.

15 h. 9. Prise de sang III.
Méthémoglobine = 78 %.

15 h. 10. Mort de l'animal.

N° 12 — 21 juillet 1944

Chien ♀ de 15 kg. 600.

14 h. 35. Anesthésie au chloralose (0,10 gr. par kilog).

Canule trachéale.

Pneumographie (pneumographe de TOURNADE).

Pression carotidienne gauche.

Mise en place d'une canule pour prises de sang dans le bout central de l'artère fémorale gauche.

15 heures. Prise de sang I. — Glycémie : 0,96.

15 h. 10. Injection intraveineuse de 2 mgr. par kilog de nitrite de sodium.

15 h. 35. Prise de sang II. — Glycémie : 1,03.
Injection intraveineuse de 0,40 gr. par kilog de glucose.

15 h. 40. Prise de sang III. — Glycémie : 1,50.
Injection intraveineuse de 2 mgr. par kilog de nitrite de sodium.

16 h. 25. Injection intraveineuse de 2 unités d'insuline par kilog.

17 heures. Prise de sang IV.— Glycémie : 0,32.
Injection intraveineuse de 2 mgr. par kilog de nitrite de sodium.

17 h. 15. Injection intraveineuse de 100 mgr. par kilog de nitrite de sodium.
Prise de sang V. — Glycémie : 0,67.

N° 13 — 21 juillet 1944

Chien ♀ de 17 kg. 500.

15 heures. Mise à nu de la saphène et prise de sang I.

15 h. 10. Administration par sonde œsophagienne de 9 cc. de nitrite de sodium en solution aqueuse à 10 %.

16 heures. Prise de sang II.

16 h. 15. Nouvelle ingestion de 9 cc.

17 heures. Troisième ingestion de 17 cc.
L'animal écume, se couche sur le flanc, est très oppressé.

17 h. 45. Prise de sang III. — Méthémoglobine = 47 %.
L'animal est dans le coma. On observe un rythme de Cheyne-Stokes.

Les pulsations cardiaques sont imperceptibles.

17 h. 50. Injection intraveineuse de 3 cc. de bleu de méthylène à 1 % et de 30 cc. de sérum glucosé isotonique.

Quelques minutes après cette injection, l'animal sort de son coma.

Sa respiration devient plus régulière.

Encore abattu toute la nuit, il se remet peu à peu le lendemain.

II. — COBAYES

N° 1 — 18 janvier 1944

Cobaye ♂ de 310 grammes.

14 h. 30. Ingestion par sonde œsophagienne de 1 cc. de solution de nitrite de sodium à 5 % (soit 0 gr. 05).

15 heures. L'animal, immobile, est fortement cyanosé.

15 h. 10. Quelques convulsions. Mort.

Dose totale ingérée : 0,16 gr. par kilog.

Autopsie : Poumons congestionnés.

Sang brunâtre.

Quelques plaques congestives sur la muqueuse gastrique.

Recherche du nitrite de sodium (NOONa en gr. %) :

Sang	0,0025
Estomac	0,002
Intestin	0,0008
Foie	traces

N° 2 — 21 janvier 1944

Cobaye ♂ de 380 grammes.

15 heures. Ingestion par sonde œsophagienne de 1 cc. de solution de nitrite de sodium à 5 %.

15 h. 20 L'animal est très abattu, dyspnéique.

16 heures. La dyspnée régresse.

17 heures. L'animal reprend son attitude normale.

22 janvier :

15 heures. Nouvelle ingestion de 1 cc. de la même solution.

15 h. 20. Cyanose.

15 h. 30. Mort.

Dose totale ingérée : 0,26 gr. par kilog.

Recherche du nitrite de sodium (NOONa en gr. %) :

Sang	0,0034
Estomac	0,003
Intestin	0,001
Poumons	0,0005
Cerveau	0,0003

Urines :	Albumine	néant.
	Glucose	néant.
	NOONa	traces.

N° 3 — 24 janvier 1944

Cobaye ♀ de 455 grammes.

15 heures. Ingestion de 0 cc. 2 de solution de nitrite à 5 %. Rien d'anormal.

25 janvier : 15 heures. Ingestion de 0 cc. 2. Rien d'anormal.

26 janvier : 15 heures. Ingestion de 0 cc. 2. Rien d'anormal.

27 janvier : 15 heures. Ingestion de 0 cc. 2. Rien d'anormal.

29 janvier : 15 heures. Ingestion de 1 cc.

15 h. 10. Mort.

Dose totale ingérée : 0,197 gr. par kilog.

Autopsie : Poumons congestionnés.
Cœur apparence brune et flasque.
Foie et rein congestionnés.
Sang brunâtre.

Recherche du nitrite de sodium (NOONa en gr. %) :

Sang	0,0021
Estomac	0,0035
Cœur	0,0002
Urine	traces

N° 4 — 4 février 1944

Cobaye ♂ de 460 grammes.

14 h. 30. Ingestion de 3 cc. de solution à 5 %.

14 h. 45. L'animal, fortement cyanosé, se roule à terre.

14 h. 47. Mort.

Dose totale ingérée : 0,325 gr. par kilog.

Recherche du nitrite de sodium (NOONa en gr. %) :

Sang	0,0039
Estomac	0,002
Poumons	0,0004
Foie	traces

Présence d'albumine dans les urines.

N° 5 — 9 février 1944

Cobaye ♀ de 330 grammes.

14 h. 30. Ingestion de 0 cc. 5 de solution à 5 %; aucun accident.

10 février : 14 h. 30. Nouvelle ingestion de 0 cc. 5.

11 février : 14 h. 30. Troisième ingestion de 0 cc. 5.

12 février : 14 h. 30. Quatrième ingestion de 0 cc. 5.

14 février : 15 heures. Ingestion de 1 cc. de solution à 5 %.
15 h. 27. Mort.

Dose totale ingérée : 0,45 gr. par kilog.

Recherche du nitrite de sodium (NOONa en gr. %) :

Sang	0,0026
Foie et rate	0,00002
Rein	0,00004
Urine	traces.

N° 6 — 21 février 1944

Cobaye ♂ de 680 grammes.

Ingestion de 0 cc. 5 de la solution à 5 %.

Cette dose a été renouvelée quotidiennement pendant un mois sans qu'on puisse observer aucun symptôme pathologique.

Il a fallu pour le tuer lui donner successivement pendant trois jours :

Le 22 mars : 1 cc. de solution à 5 %.
Le 23 mars : 2 cc. — —
Le 24 mars : 3 cc. — —

Dose totale ingérée : 1,54 gr. par kilog.

A la suite de cette dernière ingestion il est mort en quelques minutes.

Recherche du nitrite de sodium (NOONa en gr. %) :

Sang	0,004
Foie et rate	0,0003
Rein	0,0003
Urine	traces.

BIBLIOGRAPHIE

A

1. Abeledo (C. A.) et Kolthoff (I. M.). — Reaction between nitrite and iodide, and its application to iodometric titration of these anions. *Journ. Am. Chem. Soc.*, **53**, pp. 2893-2897 (1931).

2. Acel (D.). — Nachweis und quantitativen Bestimmung der Nitrate und Nitrite in Fleisch und Wurstwaren. *Z. unters. Nahrgs. u. Genusmittel*, **31**, pp. 332-341 (1916).

3. Acel (D.). — Eine Mikromethod der Stickstoffbestimmung. *Bioch. Zeitschr.*, **121**, pp. 120-124 (1921).

4. Adams (G. A.). — Ultra-violet absorption spectrum of Haemoglobin. *Nature*, **138**, p. 368 (1936).

5. Adams (G. A.). — The ultra-violet spectrum of Haemoglobin and its derivatives. *Biochem. Journ.*, **30** (2), pp. 2016-2022 (1936).

6. Adant et Askenasi. — L'intoxication par l'aniline. *Le Scalpel*, n° 50, pp. 2481-2488 (1936).

7. Addie (R. H.) et Wood (Th. B.). — A new method of estimating Potassium. *Journ. Chem. Soc.* (*Trans.*), **77**, pp. 1076-1080 (1900).

8. Adrian (L.). — Gaïacol et créosotes; méthode rapide et facile d'analyse. *J. P. C.* (6), **5**, pp. 174-176 (1897).

9. Aeby (C.). — Ueber die Verunreinigung der Grundwasser. *Zeitsch. anal. Chem.*, **12**, pp. 378-380 (1873).

10. Albrecht. — Intoxication mortelle par le chlorate de potasse. *Presse Médicale*, **13**, n° 99, p. 798 (1905).

11. Alvarez (E. P.). — Observations on diphenylamine as reagent for nitrites, nitrates, chlorates and its use when mixed with resorcin and β-naphtol. *Chem. News*, **91**, p. 155 (1905).

12. Amez-Droz (D.). — Etude sur le nitrite d'amyle. *Arch. Physiol. norm. et path.*, **5**, pp. 467-504 (1873).

13. Angeli (A.). — Ueber einige explosive Gemische. *Chem. Ztg.*, **21**, pp. 893-894 (1897).

14. Anson (M. L.) et Mirsky (A. E.). — The CO-dissociation curve of haemochromogen. *Proc. of Physiol. Soc.*, June 14, in *Journ. of Physiol.*, **59**, p. xiii (1924).

15. Araki (T.). — Ueber den Blutfarbstoff und seine näheren Umwandlungsproducte. I. Methämoglobin. *Zeitschr. physiol. Chem.*, **14**, pp. 405-412 (1890).

16. Arnaud (A.). — Dosage de l'acide nitrique par précipitation à l'état de nitrate de cinchonamine. Application de ce procédé au dosage des nitrates contenus dans les eaux naturelles et dans les plantes. *C. R.*, **99**, pp. 190-193 (1884).

17. Arnaud (A.) et Padé (L.). — Recherche chimique de l'acide nitrique des nitrates dans les tissus végétaux. *C. R.*, **98**, pp. 1488-1490 (1884).

18. Arnd (Th.). — Ueber die Entstehungsweise salpeter-und salpetrigsäurer Salze in Moorböden. *Landw. Jahrbb.*, **51**, pp. 297-328 (1917).

19. Arnd (Th.). — Ein vereinfachtes Verfahren zur Bestimmung des Stickstoffs salpeter-und salpetrigsaurer Salze. *Zeitschr. angew. Chem.*, **30**, pp. 169-172 (1917).

20. Arnd (Th.). — Zur Kenntnis der Nitrifikation in Moorboden. *Zent. f. Bakter. u. Parasitenk.*, **49**, (II), pp. 1-51 (1919).

21. Arnd (Th.). — Zur Bestimmung des Stickstoffs salpeter und salpetrigsaurer Salze mit Kupfer-Magnesium. *Zeitschr. angew. Chem.*, **33**, pp. 296-298 (1920).

22. Arndt (K.). — Ueber die Zersetsungsgeschwindigkeit des Ammoniumnitrits. *Zeitschr. physik. Chem.*, **39**, pp. 64-90 (1901).

23. Arndt (K.). — Ueber Bariumnitrit. *Zeitschr. anorg. Chem.*, **27**, pp. 341-358 (1901).

24. Arndt (K.). — Ueber Titration von freiem Alkali bei Gegenwart von Nitriten. *Zeitschr. anal. Chem.*, **41**, pp. 359-362 (1902).

25. Arnold (V.). — Ein Beitrag zur Spectroskopie des Blutes. *Zeitschr. physiol. Chem.*, **29**, pp. 78-85 (1900).

26. Aron (H.). — Ueber die Lichtabsorption und den Eisengehalt des Blutfarbstoffes. *Bioch. Zeit.*, **3**, pp. 1-25 (1907).

27. Artmann (P.). — Nachweis von salpetriger Säure neben Ferrisalzen. *Chem. Ztg.*, **37**, p. 501 (1913).

28. Aslanoglou (P. L.). — The significance of Nitrites in potable Waters. *Chem. News*, **70**, pp. 236-238 (1894).

29. Atanasiu (I. A.). — Elektrotitration des NO_2-Ions durch Kaliumpermanganat. *Bulet. Chim. p. aplic., Bukarest*, **30**, pp. 69-71 (1927), *in Chem. Zent.* III, p. 1238 (1928).

30. Atkinson (G. A.). — The volumetric estimation of Inorganic Nitrites. *Proc. Roy. Soc. of Edinburgh*, **13**, pp. 642-650 (1886).

31. Atkinson (G. A.). — The pharmacology of the nitrites and Nitro-glycerine. *Journ. of Anat. and Physiol.*, XXII, pp. 225-239 et 351-371 (1888).

32. Aubel (E.). — Sur la réduction des nitrites par le bacille coli. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, pp. 45-46 (1938).

33. Aubel (E.) et Mlle Glaser. — Sur la réduction des nitrites par les bactéries. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, pp. 976-977 (1938).

34. Aubel (E.), Schwarzkopf (O.) et Mlle Glaser. — Sur l'oxydation du leucobleu de méthylène par les nitrates et les nitrites. *C. R. Soc. Biol.*, **125**, pp. 12-13 (1937).

35. Austen (P. T.) et Chamberlain (J. C.). — Ammonium ferrous sulphate as a reagent for nitric acid. *Am. Chem. Journ.*, V, p. 209 (1883).

36. Austin (J. H.) et Drabkin (P. L.). — Spectrophotometric studies. Preparation from wasched blood cells, nitric oxide haemoglobin and sulfhaemoglobin. *Journ. Biol. Chem.*, **112**, pp. 67-88 (1935).

37. Austin (J. H.), Cullen (G. E.), Hastings (A. B.), Mc Lean (F. C.), Peters (J. P.) et Van Slyke (D. D.). — Gas and Electrolyte Equilibria in Blood. I. Technique for Collection and Analysis of Blood and for its Saturation with Gas Mixtures of known Composition. *Journ. of Biol. Chem.*, **54**, pp. 121-147 (1922).

38. Autenrieth (W.) et Funk (A.). — Die Kolorimetrische Bestimmung der salpetrigen Säure. *Zeitsch. anal. Chem.*, **52**, p. 149 (1913).

B

39. Bac (A. A.). — Contribution à l'étude de l'hypertension artérielle. *Revue clinique et thérapeutique.* Thèse Méd. nº 26, Paris (1915).

40. Badische Anilin und Soda Fabrik. *U. S. P.*, 871.640 (1907).

41. Baeyer (A.) et Villiger (V.). — Ueber die salpetrige Säure. *Ber.*, **34**, pp. 755-762 (1901).

42. Baldes (E. J.). — Microméthod of measuring osmotic pressure. *Congrès Int. Physiol., Moscou* 1935

43. Balthazard (V.) et Condrea (P.). — Obtention rapide de Méthémoglobine pure et stable. *C. R. Soc. Biol.*, **95**, pp. 81-83 (1926).

44. Balthazard (V.) et Nicloux (M.). — Coefficient d'empoisonnement dans l'intoxication mortelle oxycarbonique chez l'homme. *C. R.*, **152**, p. 787 (1911).

45. Balthazard (V.) et Philippe (N.). — La Cyanméthémoglobine. Dosage cyanométrique de la méthémoglobine. *C. R. Soc. Biol.*, **94**, pp. 522-524 (1926).

46. Banerji (R. C.) et Dhar (N. R.). — Temperaturkoeffizienten eniger Dunkelreaktionen und Lichtreaktionen. *Zeitschr. anorg. Chem.*, **134**, p. 172 (1924).

47. Banham (H. A. L.), Haldane (J. S.) et Savage (Th.). — The presence post mortem of Nitric-oxide-Haemoglobin. Its clinical and medicolegal significance. *British Med. Journ.*, II, pp. 187-189 (1925).

48. Barannikow. — Zur Frage über die Diphenylaminreaktion auf Nitrate und Nitrite. *Chem. Journ. Ser. B. J. angew. Chem.*, **10**, pp. 394-395 (1937).

49. Barbet et Jandrier. — Recherche et dosage des nitrites dans les eaux. *J. P. C.* (6), **4**, p. 248 (1896).

50. Barbieri (G.). — Volumetrische Bestimmung der salpetrigen Säure mittels vierwertigen Cers. *Chem. Ztg*, **29**, pp. 668-669 (1906).

51. Barcroft (J.). — The respiratory function of the blood. 1 vol. *Cambridge University Press* (1914).

52. Barcroft (J.) et Haldane (J. S.). — A method of estimating the oxygen and carbonic acid in small quantities of blood. *Journ. of Physiol.*, **28**, pp. 232-240 (1902).

53. Barcroft (J.) et Mueller (F.). — The Formation and Estimation of Methaemoglobin. *Proc. Physiol. Soc., oct.* 21, (1911), *in Journ. Physiol.*, **43**, p. xx (1911).

54. Barcroft (J.) et Roberts (F.). — Improvements in the technique of blood-gas analysis. *Journ. of Physiol.*, **39**, p. 429 (1910).

55. Barkan (G.) et Walker (B. S.). — Differentiation of red blood cells by their pseudo-hemoglobin content. *Journ. of Biol. Chem.*, **135**, pp. 803-804 (1940).

56. Barlow (O. W.). — The influence of sodium Nitrite, peptone and pilocarpine on the external secretion of the Pancreas. *Am. Journ. Physiol.*, **81**, pp. 189-196 (1927).

57. Barnard (R. D.). — The reactions of nitrite with Hemoglobin derivatives. *Journ. of Biol. Chem.*, **120**, pp. 177-191 (1937).

58. Barr (G.). — Action of Potassium Hydroxyde on Nitric Oxide. *Journ. Chem. Soc.* (*Trans.*), **125** (I), p. 961 (1924).

59. Barral (E.). — Précis d'analyse chimique qualitative, 2e édition, *J. B. Baillière et fils éditeurs, Paris* (1923).

60. Barth (L.). — Toxicologische Untersuchungen über Chilisalpeter. *Diss. Bonn.*, 1879.

61. Barthe (L.). — Toxicologie chimique. *Vigot frères, éditeurs, Paris* (1918).

62. Bartholomew (R. P.). — Determination of Nitrites in Soil. *Soil Science*, **25**, pp. 393-398 (1928).

63. Bartow (E.) et Stanley (R. J.). — Determination of nitrates by reduction with Aluminium. *Am. Journ. of. Public Hyg.*, XIX, no 3 (1909).

64. Bartram (G. H.). — A source of error in the determination of Nitrates in water by the phenol-sulphonic acid Method. *Chem. News*, **63**, pp. 228-229 (1891).

65. Baumgarten (P.) et Marggraff (I.). — Ueber die Reaktion von Nitriten mit Aminosulfosaüre und über einen Nachweis und eine Bestimmung von salpetrigensaüre neben Salpetersaüre. *Ber.*, **63** (B), pp. 1019-1024 (1930).

66. Beams (A. J.). — Nitrites in spasmodic conditions of gastro-intestinal tract. *Journ. Am. Med. Ass.*, **97**, pp. 907-910 (1931).

67. Beaujard (P.). — Recherches sur les alcaloïdes inhibiteurs de la cholinestérase. *Thèse Doct. Pharm., Toulouse* (1944).

68. Beck (E. G.). — Toxic effects from Bismuth Subnitrate. *Am. Journ. Méd. Ass.*, **52**, pp. 14-18 (1909).

69. Beck (W. C.) et Takats (G. de). — Sodium Nitrite for testing the Flexibility of the peripheral vascular bed. *Journ. Am. Med. Ass.*, **110**, p. 688 (1938).

70. Bell (G. H.) et Guthmann (A.). — A simple inexpensive Photoelectric haemoglobinometer. *Journ. Sci. Instrum.*, **20**, pp. 145-146 (1943).

71. Bellucci (I.). — Influenza dei fluoruri sul dosaggio ossidimetrico dell'acido nitroso. *Gazz. Chim. Ital.*, **49** (1), pp. 209-216 (1919).

72. Benedet (A.). — *Arch. ital. Sc. Farm.*, **2**, p. 461 (1933).

73. Bennecke (A.). — Aerztlicher verein zu Marburg. *Muench. Med. Woch.*, I, n° **19**, p. 945 (1906).

74. Bennet (H.) et Harwood (H. F.). — Volumetric determination of nitrites by means of ceric sulphate solution. *Analyst*, **60**, pp. 677-680 (1935).

75. Bensaude (R.) et Agasse-Lafont. — Les intoxications par le sous-nitrate de bismuth administré à l'intérieur. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 22 janvier 1909.

76. Bensley (E. H.) et Ross. — Methemoglobinemia due to sulfamidetherapy. *Can. Med. Ass. Journ.*, **37**, pp. 62-64 (1937).

77. Berger (H.). — Kritische studien über den Nachweis der salpetrigen Säure im Trinkwasser. *Zeitschr. f. Unters. Nachrgs. u. Genusmitt.*, **40**, pp. 225-243 (1920).

78. Berger (O.). — Zur physiologischen und therapeutischen Würdigung des Amylnitrits. *Allg. Med. Zentralz.*, **47**, p. 1128 (1874).

79. Bergman. — Accion del lobo posterior de hipofisias sobre la secrecion gastrica provocada por el nitrito di sodio. *Rev. de Especialidad*, IV, pp. 1410-1420 (1929).

80. Bergman. — Accion del nitrito di sodio sobre la secrecion gastrica. *Prensa Med. Argent.*, XV, pp. 1526-1531 (1939).

81. Bernheim (F.). — Die wirkung von Nitriten auf dem Darm. *Arch. Int. Pharm. Ther.*, **48**, pp. 91-96 (1934).

82. Bernouilli (A. L.). — Das Schublehrencolorimeter und die Bestimmung kleinster Mengen von Ammoniak, Nitrit, Blei und Eisen. *Helvet. Chim. Acta*, **9**, pp. 827-840 (1926).

83. Berthelot (M.). — Remarques sur la combinaison de l'azote avec l'oxyène. *C.R.*, **129**, pp. 137-139(1899).

84. Berthelot (M.) et André (P.). — Sur l'existence et sur la formation des azotates dans le règne végétal. Premier mémoire. Méthodes d'analyse. *Ann. Chim. Phys.* (6), **8**, pp. 8-26 (1886).

85. Berthelot (M.) et Jungfleisch (E.). — Traité élémentaire de Chimie organique. 2 *vol. Veuve Ch. Dunod édit., Paris.*, (1904).

86. Berthemot. — Sur l'emploi de la brucine pour apprécier de très faibles quantités d'acide nitrique dans les dissolutions. *J. P. C.*, **27**, pp. 560-562 (1841).

87. Bertin-Sans (H.). — Etudes sur la Méthémoglobine. *Thèse Méd., Montpellier*, n° 51 (1887-1888).

88. Bertin-Sans (H.). — Sur le spectre de la méthémoglobine acide. *C. R.*, **106**, pp. 1243-1245 (1888).

89. Berzélius. — Lettre de M. Berzélius à M. Berthollet sur l'analyse de différents sels. *Ann. Chim.*, **77**, p. 81 (1811).

90. Berzélius. — Des expériences sur les proportions déterminées dans lesquelles se trouvent réunis les éléments de la nature inorganique. IV. Expériences sur la composition des nitrates. *Ann. Chim.*, **83**, p. 5 (1812).

91. Berzélius. — Zwei Schreiben an Gilbert. (Wahre Natur der Eisenoxyde und der salpetrigen Säure.) *Annal. der Physik.* Bd **42**, pp. 278-294 (1812).

92. Bezançon (F.), Labbé (M.), Bernard (L.), Sicard (J. A.) et Clerc (A.). — Médicaments vaso-moteurs. *in Précis de Pathologie Médicale*, IV, pp. 781-782. *Masson et C^ie, éditeurs, Paris* (1931).

93. Beyer (K.). — Die Bestimmung von « Nitrosen Gasen ». *Chemie*, **56**, pp. 14-15 (1943).

94. Binder (O.). — Ueber den Nachweis der Salpetersäure im Brunnenwasser. *Zeitschr. anal. Chem.*, **26**, pp. 605-606 (1887).

95. Binet (L.) et Marek (J.). — L'intoxication par les champignons. *Bull. Soc. Med. Hôp., Paris*, **22**, pp. 1097-1099 (1936).

96. Binz (C.). — Ueber einige neue Wirkungen des Natriumnitrits. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **13**, pp. 133-138 (1881).

97. Birhans (Fl.). — Sur la solidification de l'acide azoteux. *C. R.* **109**, pp. 63-66 (1889).

98. Bittencourt (A. C.) et Barreto (A.). — Caracterizaçao dos nitritos. *Bol. ministr. agr. Rio-de-Janeiro*, **23**, pp. 7-9 (1934).

99. Blanc (G.). — Sur quelques méthodes de dosage des nitrites dans les eaux. *J. P. C.* (7), **4**, p. 205 (1910).

100. Blanc (G.). — Essais sur les méthodes de dosage des nitrites. *Th. Doct. Ph., Paris* (1911).

101. Blanc (P.). — Sur l'emploi du réactif ferro-résorcinique pour la caractérisation de l'ion nitreux. *Rec. Trav. Membres Soc. Pharm. Toulouse*, I, pp. 251-254 (1943).

101 *bis*. Blanc (P.). — Dosage des Nitrites par le réactif ferro-résorcinique. *Rec. Trav. Membres Soc. Pharm. Toulouse*, I, pp. 255-257 (1943).

102. Blanc (P.). — Sur une méthode rapide de dosage volumétrique des iodures. *Rec. Trav. Membres Soc. Pharm. Toulouse*, I, pp. 79-82 (1943).

103. Blanc (P.). — Sur une réaction colorée très sensible de l'antipyrine et de l'acide nitreux. *Communication Soc. Pharm. Toulouse*, Janvier 1945.

104. Blanc (P.). — Sur l'emploi d'un réactif chloruro-sulfurique pour la défécation du sang. *Communication Soc. Pharm. Paris*, Janvier 1946.

105. Blanchetière (A.). — Sur une méthode de dosage du sodium. *Bull. Soc. Chim.* (4), **33**, p. 807 (1923).

106. Bleszynska (M^lle^ S.). — Recherches sur les hémochromogènes et sur les hématines réduites libres ou combinées. *Th. Doct. Sc., Fribourg (Suisse)* (1928).

107. Bloem (T. F.). — Relative value of clinical blood test. *Biochem. Journ.*, **27**, pp. 121-131 (1933).

108. Blunt (W. A.). — Reaction for Nitrites. *Analyst*, **28**, p. 313 (1903).

109. Blyth (A. W.). — The estimation of nitrites and nitrates by means of ferrous chloride. *Chem. News*, **79**, p. 102 (1899).

110. Blyth (A. W.). — The Estimation of Nitrites and Nitrates by means of ferrous chloride. *Journ. Chem. Soc. (Proc.)*, p. 50 (1899).

111. Bobtelsky (M.) et Kaplan (D.). — Ueber die Reaktiongeschwindigkeit von Natriumnitrit und Iodkalium in essigsäurer Lösung in gegenwart sowie in Abwesenheit von Zusätzen. *Zeitsch. anorg. Chem.*, **189**, p. 234 (1930).

112. Bocca et Annino. — Un cas d'intoxication par le nitrite de soude. *Lyon Médical*, **168**, pp. 505-512 (1942).

113. Boerhaave. — Elemens de Chymie, t. II, p. 823 (1748).

114. Boguski (J.). — Ueber die Eigenschaften der Lösungen von Natriumnitrit. *Journ. russ. Phys. Chem. Ges.*, **31**, pp. 543-551 (1899).

115. Böhme (M. A.). — Ueber Nitritvergiftung nach interner Darreichung von Bismuthum subnitricum. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **57**, p. 441 (1907).

116. Bohmer (C.). — Ueber eine neue Methode zur Bestimmung des Stickoxydgases resp. der Salpetersäure. *Zeitsch. anal. Chem.*, **22**, pp. 20-23 (1883).

117. Bornand (M.). — Vergleichende Untersuchung einiger Reaktionen zum Nachweis von Nitriten im Trinkwasser. *Mitt. Lebensmittelunters. u. Hyg.*, **4**, pp. 285-289 (1913).

118. Böttger. — Nachweisung einer salpetrigsäuren Verbindung im Speichel. *Polytechn. Notizblatt.*, p. 336 (1872), *in Zeitschr. anal. Chem.*, **12**, p. 232 (1873).

119. Boudet (F.). — De l'action de l'acide hyponitrique sur les huiles et des produits qui en résultent. *Journ. Chim. Méd.*, **8**, p. 641 (1832).

120. Bouillon-Lagrange (E.-J.-B.). — Manuel d'un cours de Chimie, 3e *édition* I, p. 539. *Bernard, éditeur, Paris* (1802).

121. Boyer (N. H.) et Green (H. D.). — Effects of nitrites and xanthines on coronary inflow and blood pressure in anesthezied dogs. *Am. Heart Journ.*, XXI, pp. 199-214 (1941).

122. Bradbury (J. B.). — The bradshaw lecture on some new vasodilators. *The Lancet*, II, pp. 1205-1213 (1895).

123. Bradford (J. R.) et Dean (H. P.). — The Pulmonary Circulation. *Journ. of Physiol.*, **16**, pp. 34-96 (1894).

124. Braun (C. D.). — Chemisch-analytische Beiträge. 5. Reaction auf salpetrige Säure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **3**, pp. 467-468 (1864).

125. Braunsdorf (K.) Ueber einige Vergiftungsfalle mit Natriumnitrit *Samml, Vergiftungsf.* **13** pp. 212-218 (1944).

126. Bredow (M.) et Jung (F.). — Studien über Methämoglobinbildung. XXV. Vergleich der Giftigkeit einiger aromatischen Nitroverbindungen. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **200**, pp. 335-355 (1942).

127. Brodie (T. G.). — Some new forms of apparatus for the analysis of the gases of the blood by chemical methods. *Journ. of Physiol.*, **39**, pp. 391-396 (1910).

128. Brooks (J.) et Page (J.). — The manometric estimation of nitrite in solution and in tissue. *Bioch. Journ.*, **34**, pp. 260-267 (1940).

129. Brooks (M. M.). — Treatment of Methaemoglobin in the blood by glucose. *Calif. and Western Med.*, **41**, n° 2, p. 141 (1935).

130. Brooks (M. M.). — Hemoglobin Methemoglobin and Potassium cyanide. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **40**, pp. 108-112 (1939).

131. Bruhl (J. W.). — Spektrochemie der Stickstoffs. VI. Die Sauerstoffverbindungen des Stickstoffs im homogenen flüssigen und gasförmigen Zustande. *Zeitschr. Physik. Chem.*, **25**, pp. 577-605 (1898).

132 Brunton (T. L.). — On the use of Nitrite of Amyl in Angina Pectoris. *The Lancet*, II, p. 97 (1867).

133. Brunton (T. L.). — On the action of Nitrite of amyl on the circulation. *Journ. Anat. and Physiol.*, V, pp. 92-101 (1871).

134. Brunton (T. L.). — Ueber die Anwendung von Kaliumnitrat und Nitrit bei chronischer Steigerung der Arterienspannung. *Deut. Med. Woch.*, **28**, pp. 280-281 (1902).

135. Brunton (T. L.) et Bokenham (T. J.). — Physiological effect of Amyl Nitrite. *Pharm. Journ.* (*Trans.*) (3), **19**, p. 491 (1889).

136. Brunton (T. L.) et Bokenham (T. J.). — Action of Hydroxylamine and Nitrites upon Blood-pressure. *Proc. Roy. Soc.*, **45**, pp. 352-353 (1889).

137. Buerker (H. H.), Havemann (R.) et Heubner (W.). — Zur methode der Hämoglobinbestimmung nach Buerker. *Klin. Woch.*, **20**, pp. 1199-1201 (1941).

138. Bujwid (O.). — Indol als Reagens auf Nitrite. *Chem. Ztg.*, **18**, p. 364 (1894).

139. Bunge. (G.) Lehrbuches der physiologischen und pathologischen Chemie. *Leipzig* (1898).

140. Bureau (J.). — Contribution à l'étude expérimentale de la préparation et des propriétés des nitrites. *Ann. Chim.* (11) **8**, pp. 5-142 (1937).

141. Burgess (A. M.). — Reaction to Nitrites in anginal syndrome and Arterial hypertension. *Ann. of Int. Med.*, **5**, pp. 441-463 (1931).

142. Burget (G. E.) et Wisscher (M. B.). — Variations of the pH of the blood and the response of the vascular system to adrenalin. *Am. Journ. Physiol.*, **81**, pp. 113-123 (1927).

143. Burmester (R. Ben). — Eine chemische und spektrophotometrische Untersuchung der unreifen roten Blutzellen. *Folia Haematol.*, **56**, pp. 372-397 (1937).

144. Burton-Opitz (R.). — The vascularity of the liver. IX. The influence of inhalations of amyl nitrite upon the arterial inflow. *Quart. Journ. Physiol.*, **5**, pp. 325-328 (1912).

145. Burton-Opitz (R.) et Wolf (H. F.). — The changes in the venous bloodflow on administration of amyl nitrite. *Journ. of exp. Med.*, **12**, pp. 278-281 (1910).

146. Busch (M.). — Gravimetrische Bestimmung der Salpetersäure. *Ber.*, **38**, pp. 861-866 (1905).

147. Busch (M.). — Oxydation der salpetrigen Säure durch Wasserstoffsuperoxyd. Bestimmung von Nitrat neben Nitrit. *Ber.* **39** (2), pp. 1401-1403 (1906).

148. Busvold (N.). — Eine gewichtsanalytische Bestimmung von Nitriten. *Chem. Ztg.*, **38**, p. 28 (1914).

149. Busvold (N.). — Zur Analyse der Nitrite. *Chem. Ztg.*, **39**, p. 214 (1915).

150. Buzzo (A.) et Carratala (R. E.). — Nueva contribucion al estudio de la accion del nitrito de sodio y del hiposulfito de sodio en la intoxicacion determinada por el cianuro de potassio. *Sem. Med. Buenos-Aires*, p. 12 (1933).

C

151. Cady, Horton et Adison. — Drop in blood pressure produced by sodium amytal, sodium nitrite, amyle nitrite and pentothal sodium comparative study. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* II, pp. 815-828 (1936).

152. Campbell (D.) et Morgan (Th. N.). — Cyanosis caused by sulphonamide compounds. *The Lancet*, **237**, pp. 123-127 (1939).

153. Carius (L.). — Ueber Bildung von salpetriger Säure, Salpetersäure und Wasserstoffsuperoxyd in der Natur. *Ann. Chem. Pharm.*, **174**, pp. 31-56 (1874).

154. Cash (J. T.) et Dunstan (W. R.). — Action of Nitrites on Muscular Tissue. *Proc. Roy. Soc.*, **52**, pp. 91-93 (1893).

155. Casolari. — Sopra due nuove reazioni del nitrito sodico. *Chim. Ind. Agric. Biol. Realizzaz. Coop.*, t. XIV, p. 294 (1938).

156. Casselmann (W.) et Neubauer (C.). — Specielle analytische Methoden. Ueber die Bestimmung der Salpetersäure bei Gegenwart von organischen Substanzen. *Zeitschr. anal. Chem.*, **9**, pp. 400-406 (1870).

157. Castiglioni (A.). — Nuova reazione colorata dei nitriti. *Gazz. Chim. Italiana*, **62**, pp. 1065-1067 (1932).

158. Cattelain (E.). — Sur la méthode de Devarda. *J. P. C.* (8), **20**, pp. 118-121 (1934).

159. Centnerszwer (M.) et Szper (J.). — Elektrolyse von geschmolzenen Alkalinitriten. *Bull. int. Acad. Pol.* (*A*), pp. 352-363 (1931).

160. Chabrier (M.). — Recherches sur l'acide nitreux. *C. R.* **67**, p. 1031 (1868), et **68**, pp. 63-64 (1869).

161. Chabrier (M.). — Sur la teneur de certains produits naturels en acide nitreux. *C. R.* **68**, pp. 540-543. (1869).

162. Chatard (Th. M.). — Contributions to Chemistry from the Laboratory of the Lawrence Scientific School. III. Tests for Nitrous Acid. *Am. Journ. of Sci.* (3), I, pp. 418-419 (1871).

163. Cheinisse (L.). — Le Nitrite de soude en injections sous-cutanées et intraveineuses. *Presse Méd.*, n° 64, pp. 671-672 (1924).

164. Chen (K. K.), Rose (Ch. L.) et Clowes (G. H. A.). — Amyl Nitrite and Cyanide Poisoning. *Journ. Am. Med. Assoc.*, **100**, pp. 1920-1922 (1933).

165. Chen (K. K.), Rose (Ch. L.) et Clowes (G. H. A.). — Methylen blue, Sodium nitrit and thiosulfate in cyanid poisoning. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **31**, p. 250-251 (1936).

166. Chen (K. K.), Rose (Ch. L.) et Clowes (G. H. A.). — Cyanide Poisoning. *Metal. Ind. N. Y.*, **34**, p. 346 (1936).

167. Chevreul. — Faits et observations pour servir à l'histoire des combinaisons de l'oxyde de plomb jaune avec les acides nitrique et nitreux. *Ann. Chim.*, **83**, p. 67 (1812), et **84**, p. 5 (1812).

168. Chrétien (A.). — Azotite de sodium, *in* Pascal, *Traité de Chimie minérale*, VI, pp. 562-566 (1934).

169. Chwilewsky (M.). — Ueber die Beschleunigung der Nitritproduktion in kulturen von Choleravibrionen in Nitratbouillon durch deren vorhergehemdes Wachstum auf verunreinigtem Boden. *Arch. f. Hyg.*, **76**, pp. 401-419 (1913).

170. Ciusa (R.) et Luzzato (R.). — Intorno al contegno dell'idrossilamina nell'organismo animale. *Att. Real. Acc. dei Lincei* (5), **17**, pp. 834-840 (1908).

171. Clark (B. B.) et Gibson (R. B.). — A bicolorimetric method for the Determination of Methaemoglobin. *Journ. Biol. Chem.*, **100**, p. 205-208 (1933).

172. Clark (B. B.) et Paul (W. D.). — Acute methemoglobinemia following exposure to metadinitrobenzene and metanitroaniline. *Journ. Iowa Med. Soc.*, XXV, pp. 449-450 (1935).

173. Claus (A.). — Zur kenntniss der Reaktion zwischen Harnstoff und salpetriger Säure in wässeringer Lösung. *Ber.*, **4**, pp. 140-143 (1871).

174. Claus (A.). — Zersetzung der sogenannten sulfoharnstoffe durch salpetrige Säure. *Ber.*, **4**, pp. 143-146 (1871).

175. Coade (M. E.) et Werner (A. E.). — The estimation of nitrites by means of thiocarbamide and the interaction of nitrous Acid and Thiocarbamide in the presence of acids of different strength. *Journ. Chem. Soc.*, **103**, pp. 1221-1228 (1913).

176. Collischonn. — Zwei Fälle von Vergiftung mit salpetrigsaurem Natrium. *Deutsch. Med. Woch.*, **41**, pp. 844-845 (1889).

176 *bis*. — Conant (J. B.) et Fieser (L. F.). — Methaemoglobin. *Journ. Biol. Chem.*, **62**, pp. 595-631 (1925).

177. Conant (J. B.) et Scott (N. D.). — So-called oxygen content of Methaemoglobin. *Journ. of biol. Chem.*, **69**, pp. 575-587 (1926).

178. Conant (J. B.), Scott (N. D.) et Douglass. — Determination of Methaemoglobin. *Journ. Biol. Chem.*, **76**, pp. 223-227 (1928).

179. Cool (R. D.) et Yoe (J. H.). — Volumetric determination of nitrites. *Ind. Eng. Chem.* (*Anal*), **5**, pp. 112-114 (1933).

180. Coquillat (A.). — Investigación quantitativa de los nitritos con el reactivo de Tromsdorff. *Anales Soc. Esp. Phys. Quim.*, **22**, p. 523 (1924).

181. Cordebard (H.). — L'oxydation chromique en analyse quantitative. *Société d'impressions typographiques, Nancy* (1941).

182. Coryell (C. D.) et Pauling (L.). — A structural interpretation of the acidity of groups associated with the hemes of Haemoglobin and Haemoglobin derivatives. *Journ. Biol. Chem.*, **132**, pp. 769-779 (1940).

183. Couderc (R.). — Contribution à l'étude de la médication hypotensive et en particulier du nitrite de soude. *Thèse Méd.*, n° 210, *Paris* (1904).

184. Courtois Suffit. — L'intoxication par les vapeurs nitreuses. *Le Médecin d'usine*, mai 1938.

185. Crandall (L. A.), Leake (C. D.), Loevenhart (A. S.) et Muehlberger (C. W.). — The rate of Disappearance of Glyceryl Trinitrate from the Blood Stream after Intravenous Injection. *Am. Journ. Physiol.* XC, pp. 319-320 (1929).

186. Crandall (L. A.), Leake (C. D.), Loevenhart (A. S.) et Muehlberger (C. W.). — The rate of elimination of glyceryl trinitrate from the blood stream after intraveinous administration in dogs. *Journ. of Pharmacol.*, **37**, pp. 283-296 (1929).

187. Crandall (L. A.), Leake (C. D.), Loevenhart (A. S.) et Muehlberger (C. W.). — Acquired tolerance to and cross tolerance between the nitrous and nitric acid esters and sodium nitrite in man. *Journ. of Pharmacol.*, **41**, pp. 103-119 (1931).

188. Crum (Walter). — On a method for the Analysis of bodies containing Nitric Acid, and its application to Explosive Cotton. *Philosophical Magazine*, XXX, pp. 426-432 (1847).

189. Cuny (L.). — Contribution à l'étude de l'action vasomotrice de quelques esters nitreux et nitriques. *Th. Doct. Sc., Paris*, (1942).

190. Cuny (L.) et Quivy (D.). — Sur l'excitation chimique du sinus carotidien par quelques composés du groupe des nitrites. *C. R. Soc. Biol.*, **136**, pp. 316-318 (1942).

191. Cuny (L.) et Quivy (D.). — Sur les réactions correctrices lors des hypotensions provoquées par les esters nitreux et nitriques. *C. R. Soc. Biol.*, **136**, p. 347 (1942).

192. Curtius (Th.). — Ueber Stickstoffwasserstoffsäure (Azoimid). *Ber.*, **23** (2), p. 3023 (1890).

193. Curtman (C.). — Zum Nachweis von Salpetersäure im Wasser. *Rep. Anal. Chem.*, p. 335 (1885).

194. Curtman (C.). — Ueber eine bekannte Reaktion des Antipyrins mit salpetriger Säure. *Pharm. Central.-H.*, **29**, p. 600 (1890).

195. Curtman (C.). — Zum Nachweis der salpetrigen Säure. *Zeitschr. Anal. Chem.*, **29**, p. 194 (1890).

196. Cushny (A. R.). — Die Nitritgruppe. *Heffter's Handbuch d. exp. Pharmakologie*. t. I, pp. 833-859 (1923).

D

197. Dale (H. H.). — The actions of certains esters and ethers of choline and their relations to muscarine. *Journ. of Pharmacology.*, **6**, p. 147 (1914).

198. Dalous, Fabre (J.) et Pons. — Contribution à l'étude des pigments hépatiques. *Synthèse*, juillet 1935.

199. Dané (A.). — Mittel zur schnellen Untersuchung des Wassers. *Chem. Ztg.*, **34**, pp. 1057-1058 (1910).

200. Dané (A.). — Un procédé simple pour la recherche des nitrites. *Bull. Soc. Chim.* (4), **9**, pp. 354-355 (1911).

201. Darbon (A.). — Zur Praxis der Nitritfabrikation. *Chem. Ztg.*, **23**, pp. 173-174 (1899).

202. Dautrebande (L.). — L'action hypertensive réflexe du nitrite d'amyle. *Arch. int. Pharmacodynam. et Thér.*, **42**, pp. 247-267 (1932).

203. Dautrebande (L.), Philippot (E.) et Charlier (R.). — Action cardiovasculaire des Aérosols de F. 933, d'Ouabaïne, de Caféine et de Nitrite sodique. *Presse Méd.*, n° 34, pp. 463-464 (1942).

204. Davidson et Reade. — The action of Nitrous Acid on Dimethylaniline-p-sulphonic Acid in sulphuric Acid. *Journ. Chem. Soc.* (*Trans.*), II, pp. 1701-1703 (1939).

205. Davies (G. E.). — Estimation of Nitrous Acid in Nitrous Sulphuric Acid. *Chem. News*, **24**, pp. 257-259 (1871).

206. Davies (H. W.), Haldane (J. B. S.) et Kennaway (E. L.). — Experiments on the regulation of the blood's alkalinity. *Journ. of Physiol.*, **54**, pp. 32-45 (1920).

207. Davisson (B. S.). — Titrimetric Estimation of Nitrites. *Journ. Am. Chem. Soc.*, **38**, pp. 1683-1687 (1916).

208. Davy (E. W.). — On a new Test for Nitric Acid and the Nitrates. *Philosophical Magazine* (4), V, pp. 330-332 (1853).

209. Davy (E. W.). — On a new and expeditious method for the Determination of the Nitrites under different circumstances. *Chem. News.*, **46**, pp. 1-3 (1882).

210. Davy (W.). — Ein Verfahren zur Bestimmung kleiner Mengen salpetriger Säure in freiem, wie in gebundenem zustande. *Zeitsch. anal. Chem.*, **23**, p. 72 (1884).

211. Day (T. C.). — A Method of Estimating Nitrites either alone or in presence of Nitrates and Chlorides. *Chem. News*, **57**, p. 117 (1888).

212. Defren (G.). — The presence of Nitrites in the air. *Chem. News*, **74**, pp. 230-231 et pp. 240-241 (1896).

213. Deheran (P.-P.). — Traité de Chimie agricole. *Masson et Cie, édit., Paris* (1902).

214. Delaby (R.) et Gautier (J.-A.). — Analyse qualitative minérale à l'aide des stilliréactions. *Masson et Cie, édit., Paris* (1940).

215. Delhaye. — Recherches cliniques sur l'action du nitrite de soude et de la trinitrine. *Le Scalpel*, **2**, p. 1373 (1924).

216. Delle Vedove. — El nitrito de sodio endovenoso. Su valor practico. *Rev. Med. de Rosario*, **29**, pp. 1338-1347 (1939).

217. Demoussy (E.). — Sur la transformation directe de l'ammoniaque en acide azotique dans les milieux liquides. *C. R.*, **128**, pp. 566-569 (1899).

218. Deniges (G.). — Réaction colorée spécifique des azotates. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, p. 257 (1899).

219. Deniges (G.). — Recherche rapide des nitrates et des nitrites dans les eaux à l'aide d'un nouveau réactif hydro-strychnique. *Bull. Soc. Chim.* (4), **9**, pp. 544-546 (1911).

220. Deniges (G.). — Sur une cause capitale d'erreur possible dans la recherche des nitrites en hydrologie. *C. R.*, **211**, pp. 756-758 (1940).

221. Deniges (G.), Chelle (L.) et Labat (A.). — Précis de Chimie analytique. 2 *vol.*, *N. Maloine, édit., Paris*, 1930.

222. Dennig (Ad.). — Ueber die Einwirkung einiger vielgebrauchter Arzneimittel auf die Methämoglobinbildung im Blute. *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, **65**, pp. 524-542 (1900).

223. Densham (Ben.). — The adjuvant action of the lactate ion on the vaso-dilatator effect of sodium nitrite. *Journ. of Physiol.*, **63**, pp. 175-179 (1927).

224. Derrien (E.). — Sur la méthémoglobine. *Thèse Méd.*, *Montpellier*, *n°* 25 (1906).

225. Desvergne (L.). — Nouvelle réaction colorée de l'acide nitrique et de l'acide nitreux. *Ann. Chim. anal. appl.*, (2) **4**, pp. 102-103 (1924).

226. Devarda (A.). — Ueber die directe Bestimmung des Stickstoffs im Salpeter. *Chem. Zeitg.*, **16**, p. 1952 (1892).

227. Deventer (Ch. M. van). — Ueber eine wenig bekannte Reaktion auf Nitrite und ihre Anwendungen. *Ber.*, **26** (1), pp. 589-593 (1893).

228. Deventer (Ch. M. van). — Eine neue Methode zur Bestimmung von Nitraten. *Zeitschr. physik. Chem.*, **31**, pp. 50-58 (1899).

229. Deventer (Ch. M. van) et Jurgens (B. H.). — Ueber die Anwendung der Schäffer'schen Nitritreaktion auf die Untersuchung des Trinkwassers. *Ber.*, **26** (1), pp. 932-939 (1893).

230. Dhar (N.). — Catalysis. III. Some induced reactions. *Journ. of Chem. Soc.* (*Trans.*), **111** (II), p. 690 (1917).

231. Dieckmann (W. J.). — Methemoglobinemia. *Arch. of Int. Med.*, **50**, pp. 574-579 (1932).

232. Diénert (F.). — Sur la présence de l'azote nitreux dans les eaux de source. *Revue d'hygiène* (1903).

233. Diénert (F.). — Sur le dosage des nitrites. *C. R.* **167**, pp. 366-367 (1918).

234. Dimitriu (C. C.) et Marcou (I.). — Sur le mécanisme de production de l'hypersécrétion gastrique sous l'influence du nitrite d'amyle. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, pp. 724-726 (1939).

235. Dimitriu (C. C.), Schwartz (L.) et Angelesco (E.). — L'action du nitrite d'amyle sur la sécrétion gastrique. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, p. 721 (1935).

236. Dirner (Z.). — Pharmacologische Untersuchungen an überlebenden Froschlungen. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **146**, pp. 232-248 (1929).

237. Dittrich (P.). — Ueber Methämoglobinbildende Gifte. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **29**, pp. 247-281 (1892).

238. Divers (E.). — Absorption of Nitric Oxide in gas Analysis. *Journ. Chem. Soc.* (*Trans.*), **75**, pp. 82-83 (1899).

239. Divers (E.). — Preparation of pure Alkali Nitrites. *Journ. Chem. Soc.*, **75**, pp. 85-87 (1899).

240. Divers (E.). — Reduction of an Alkali Nitrite by an Alkali Metal. *Journ. Chem. Soc.* (*Trans.*), **75**, pp. 87-95 (1899).

241. Divers (E.) et Haga (T.). — The formation of hyponitrites from nitric oxide. *Journ. Chem. Soc.* (*Trans.*), **47**, pp. 361-364 (1885).

242. Divers (E.) et Haga (T.). — The Reduction of Nitrites to Hydroxylamine by Hydrogen Sulphide. *Chem. News*, **54**, p. 271 (1886).

243. Dixon (W. E.). — A manual of pharmacology. *Arnold, édit., Londres* (1913).

244. Dixon (H. B.) et Peterkin (J. D.). — The Action of Nitric Oxide on Nitrogen Peroxide. *Journ. Chem. Soc.* (*Trans.*), **75**, pp. 613-630 (1899).

245. Dodé (M.). — Contribution à l'étude de l'action des oxydes de l'azote sur l'iodure de potassium. *Thèse Doct. Sc., Paris*, 1937.

246. Dognon (A.). — Méthode optique de mesure de la méthémoglobine. *C. R. Soc. Biol.*, **134**, pp. 178-180 (1940).

247. Dossin (F.). — Contribution à l'étude expérimentale de la médication hypotensive. *Arch. int. Pharmacodyn. Thér.*, **21**, pp. 425-465 (1912).

248. Doublet (H.) et Lescœur (L.). — L'urée et l'acide nitreux. *C. R. Soc. Biol.*, **83**, pp. 1103-1105 (1920).

249. Douglas (B.). — Restriction of rate of flow and Interchange in capillaries by vasoconstrictor drugs. *Journ. Am. Med. Ass.*, **82**, p. 381-384 (1924).

250. Douglas (B.). — Action empêchante de l'adrénaline et de quelques autres agents vaso-moteurs sur l'absorption par les muqueuses. *C. R. Soc. Biol.*, **92**, pp. 265-266 (1925).

251. Doumer (E.) et Fourrier (L.). — Représentation spectrale de la méthémoglobine. *C. R. Soc. Biol.*, **93**, pp. 1364-1366 (1925).

252. Douris (R.). — Toxicologie moderne. 1 *vol. Vigot frères, édit., Paris* (1935).

253. Douris (R.). — Guide pratique pour l'examen et l'analyse du sang. 1 *vol. Vigot frères, édit., Paris,* (1939).

254. Doyon (M.). — Action du nitrite d'amyle sur les muscles bronchiques. *C. R. Soc. Biol.*, **58** (2), p. 522 (1906).

255. Drabkin (D. L.) et Austin (J. A.). — Spectrophotometric constants for common hemoglobin derivates in human, dog and rabbit blood. *Journ. Biol. Chem.*, **98**, pp. 719-733 (1932).

256. Dubsky (J. V.) et Okac (A.). — Reaktionen der Farbstoffe mit salpetriger Säure. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **46**, pp. 296-302 (1927).

257. Dubsky (J. V.), Trtilek (T.) et Okac (A.). — Makro und Mikronachweis der salpetrigen Säure inbesondere mit Chrysean. *Mikrochem. f. Friedrich Emich.*, **15**, pp. 99-106 (1934).

258. Ducou (P.). — Considérations sur la Méthémoglobine. Son dosage dans le sang. *Thèse Méd., Paris* (1925).

259. Dufraisse (P.). — L'intoxication par le nitrite de soude. *Thèse Doct. Méd., Lyon* (1943).

260. Dugau (P.). — Recherches critiques et expérimentales sur le nitrite d'amyle. *Thèse Méd., Paris* (1879).

261. Duggan (W. F.). — Use of vaso-dilators in treatment of retrobulbar neuritis. *Arch. opht.*, XVI, pp. 380-399 (1936).

262. Duggan (W. F.). — Treatment of tobacco amblyopia with vasodilators. *Journ. Am. Med. Ass.*, **109**, pp. 1354-1359 (1937).

263. Dulong. — Observations sur quelques combinaisons de l'azote avec l'oxygène. *Ann. Chim. Phys.*, II, pp. 317 et sq. (1816).

264. Dunstan (W. R.) et Dymond (T. S.). — On the formation of hyponitrites. *Journ. Chem. Soc.* (*Trans.*), **51**, pp. 646-659 (1887).

265. Durdufi (G. N.). — Ueber gefässerweiternde Mittel. Zur pharmakologischen Physiologie der activen vasodilatation. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **43**, pp. 121-129 (1899).

266. Duval (Cl.). — Contribution à la Chimie des Cobaltiammines. *Thèse Doct, Sc., Paris*, 1927.

267. Duvoir (M.) et Derobert (L.). — Oxydo-réductions et toxiques industriels. *Archiv. Mal. Prof.*, t. V, nº 5-6, pp. 125 (1943).

268. Duvoir (M.) et Goldberg (R.). — La Méthémoglobine et les poisons méthémoglobinisants. *Paris Médical*, **73**, pp. 561-566 (1929).

269. Duyk (M.). — Sur le dosage des nitrites dans les eaux. *Journ. de Pharm. Anvers*, **68**, p. 441 (1912).

E

270. Ebright (G. E.). — The effects of Nitroglycerin on those engaged in its manufacture. *Journ. Am. Med. Ass.*, **62**, pp. 201-202 (1914).

271. Eder (J. M.). — Ueber einige Methoden der Bestimmung der Salpetersäure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **16**, pp. 267-314 (1877).

272. Eegrive (E.). — Reaktionen zum Nachweis von SO_2, NO_2 und einigen Säuren. *Zeitschr. anal. Chem.*, **65**, pp. 182-185 (1924).

273. Eegrive (E.). — Reactionen zum Nachweis des Nitrit-Nitrat und sulfitions. *Zeitschr. anal. Chem.*, **69**, pp. 382-385 (1926).

274. Eichler (H.). — Der Nachweis der Nitrate, Nitrite und der Nitrosylschwefelsäure durch Bildung von Resofurin, Orcifurin und Indophenolen. *Zeitschr. Anal. Chem.*, **96**, pp. 17-21 (1934).

275. Eichler (H.). — Der Nachweis der Nitrite mit Magdal-rot. *Zeitschr. Anal. Chem.*, **96** pp. 99-100 (1934).

276. Eichler (H.). — Der Nachweis der Nitrite mit Magdal-rot und der Nachweis von Benzol durch Resofurinbildung. *Zeitschr. Anal. Chem.*, **100**, pp. 183-184 (1935).

277. Eisenbrand (J.). — Eine qualitative und quantitative Nachweis möglichkeit von Nitrat und Nitrit. *Pharm. Ztg.*, **72**, pp. 672-674 (1927).

278. Ekkert (L.). — Noch eine Farbenreaktion der salpetrigen Säure und der Salpetersäure. *Pharm. Zentral-H.* (Budapest), **66**, pp. 733-734 (1925).

279. Eldson (G. D.). — The Estimation of Nitrites in potable waters. *Chem. News*, **105**, p. 243 (1912).

280. Eldson (G. D.) et Sutcliffe (J. A. L.). — Nitrates and Nitrites in Milk. *Analyst*, **38**, pp. 450-454 (1913).

281. Elliot (A. R.). — The treatment of arterial hypertension. *Am. Journ. of Med. Sc.*, **140**, p. 6-16 (1910).

282. Erdmann (H.). — Eine neue Reaktion zur Erkennung und Bestimmung minimaler Mengen salpetriger Säure. *Ber.*, **33**, pp. 210-215 (1899).

283. Erdmann (H.). — Ueber Trinkwasserprüfung mittels Amidonaphtol-K-säure. *Zeitschr. f. angew. Chem.*, **13**, pp. 33-35 (1900).

284. Erdmann (O. L.). — Ueber einige salpetrigsäure Nickel-und Kobalt-verbindungen. *Journ. f. Prakt. Chem.*, **97**, pp. 385-413 (1866).

285. Escaïch (A.). — Recherche des nitrates dans l'eau. *J. P. C.* (7), **17**, p. 395 (1918).

286. Escaïch (A.). — Sur diverses applications du pyramidon à l'analyse. *J. P. C.* (7), **20**, pp. 49-52 (1919).

287. Escaïch (A.). — Considérations sur la recherche des nitrates et des nitrites. *J. P. C.* (7), **22**, p. 138 (1920).

288. Esterman. — Acute obstruction of central retinal artery relieved by intraveinous sodium nitrite. *New-York St. Journ. Med.*, XXXVII, pp. 296-297 (1937).

289. Etard (A.). — Préparation des azotites alcalins. *Bull. Soc., Chim.*, **27**, pp. 434-435 (1877), et *C. R.*, **84**, pp. 234-235 (1877).

290. Evans (W.) et Hoyle (C.). — Effects of Nitrite on inverted T wave in human electrocardiogram. *The Lancet*, **224**, pp. 1109-1112 (1933).

291. Evelyn (K. A.) et Malloy (H. T.). — Microdetermination of Oxyhaemoglobin, Methaemoglobin and Sulfhaemoglobin in a single sample of blood. *Journ. Biol. Chem.*, **126**, pp. 655-662 (1938).

F

292. Fabre (R.). — Leçons de Toxicologie. *Hermann et C^ie, édit., Paris* (1936).

293. Fabre (R.). — Les solvants industriels. Etude toxicologique. *Hermann et C^ie, édit., Paris* (1941).

294. Fabre (R.) et Bazille (M^lle S.). — Sur la méthémoglobine fluorée. Application de son étude spectrophotométrique à la

recherche de la méthémoglobine et au dosage des fluorures. *J. P. C.* (8), **18**, pp. 465-470 (1933).

295. Fairley (N. H.). — A New blood-pigment pseudo-methaemoglobin. *Nature* (London), **139**, p. 588 (1937).

296. Falciola (P.). — Sopra una reazione fra i ioni tiosulfúrico e nitroso. *Gazz. Chim. Italian.*, **52** (1), pp. 179-182 (1922).

297. Falciola (P.). — Sulla ricerca dell'anione nitroso. *Gazz. Chim. Italian.*, **52**, (2), pp. 87-89 (1922).

298. Farcy (L.). — L'influence des nitrites sur le dosage des nitrates d'après la méthode de Grandval et Lajoux. *Bull. Soc. Chim.* (4), **5**, pp. 1090-1091 (1909), et *Bull. Sc. Pharmac.*, **16**, pp. 653-654 (1909).

299. Farinaud et Woltz (H.). — A propos d'un cas d'intoxication mortelle par le nitrite de potassium. *Bull. Soc. Path. exot.*, XXXII, pp. 223-233 (1939).

300. Faure, Faoussier et Wolff. — Rapport sur la question nitrites-nitrates dans la salaison. *Communiqué à la Société des experts chimistes* (5 décembre 1934).

301. Fearon (W. A.). — Carbazole test for Nitrites. *Dublin Journ. Med. Sc.*, I, pp. 28-32 (1920).

302. Feil (A.). — Notes de Médecine pratique, Hygiène et Médecine du Travail. La paraphénylène-diamine. *Presse Méd.*, n° 79, pp. 819-821 (1940).

303. Feldhaus (S.). — Ueber die quantitative Bestimmung der salpetrigen Säure und der Salpetersäure durch übermangansäures Kali. *Zeitschr. anal. Chem.*, **1**, pp. 426-432 (1862).

304. Fernan (A.). — Trinkwasserprüfung mit Amidonaphtol-K-säure nach Erdmann. *Oesterr-ungar. Zeitschr. f. Zuckerindustrie und Landwirschaft.*, **29**, p. 861 (1900).

305. Ferrieu (J.). — Contribution à l'étude du dosage des gaz du sang. *Thèse Pharm., Toulouse*, 1938.

306. — Filehne (W.). — Ueber den Einfluss des Amylnitrits auf Gefässtonus und Herzschlag. *Pfluger's Arch. Physiol.*, **9**, pp. 470-491 (1874).

307 Filehne (W.). — Die Wirkungen des Amylnitrits. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, pp. 385-415 (1879).

308. Fischer (N. W.). — Ueber salpetrigsäure Salze. *Ann. Chem.*, **68**, p. 224 (1848), et *Pogg. Ann.*, **74**, p. 115 (1848).

309. Fischer (W. M.) et Schmidt (A.). — Die Bestimmung und Trennung der salpetrigen Säure nach der Esterifizierungsmethode. *Zeitschr. anorg. Chem.*, **179**, pp. 332-338 (1929).

310. Fischer (W. M.) et Steinbach (N.). — Eine neue titrimetrische Bestimmung der Nitrite und eine Trennung der salpetrigen und der Salpetersäure. *Zeitschr. anorg. Chem.*, **22**, pp. 95-96 (1883).

311. Fischer (W. M.) et Steinbach (N.). — Eine neue titrimetrische Bestimmung der Nitrite und eine trennung der salpetrigen und der salpetersäure. *Zeitschr. anorg. Chem.*, **78**, pp. 134-140 (1912).

312. Floren (W.) et Heite (H. J.). — Ueber die Wirkung methämoglobinbildender Gifte auf einige Körpereigene reduzierende Stoffe. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **197**, pp. 338-351 (1941).

313. Fock (A.). — Krystallformen salpetrigsäurer Salze : salpetrigsäures Natrium, Silber, Silberoxyd-Ammonium, Baryum, Baryum-Kalium, Silber-Kalium, Cadmium-Kalium, Quecksilber-Kalium, und Kupfer-Kalium. *Zeitschr. Kryst.*, **17**, pp. 177 *bis*-190 (1890).

314. Fofanov (L. L.) et Tschalussow (M. A.). — Ueber die Beziehungen des N depressor zu den vasomotrischen zentren. *Pfluger's Arch. f. Physiol.*, **151**, pp. 543-575 (1913).

315. Fontes (G.) et Thivolle (L.). — Sur la fixité du rapport entre le fer et la capacité respiratoire maxima dans le sang normal et dans le sang anémique. *C. R. Soc. Biol.*, **108**, pp. 1190-1193 (1931).

316. Forst (A. W.). — Akute Nitritvergiftung durch Bismuthum subnitricum. *Heffter's Handbuch d. exp. Pharmak.* (IV), **3**, pp. 2374-2387 (1935).

317. Fourcroy (A.-F.). — Philosophie chimique ou vérités fondamentales de la chimie moderne. *Dupont, imprimeur-libraire, rue de la Loi, n° 1232, an III de la la République.*

318. Francis (A. W.). — Relative rates of certain ionic reactions. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, **48** pp. 655-672 (1926).

319. François-Franck (Ch.-A.). — Sur l'action vasculaire comparée des anesthésiques et du nitrite d'amyle. *C. R. Soc. Biol.*, **31**, pp. 137-139 (1879).

320. François-Franck (Ch.-A.). — Cours du Collège de France de 1880 à 1904. 1 *vol. O. Doin, éditeur, Paris* (1904).

321. Frankland (P. F.). — A gasometric Method of Determining Nitrous Acid. *Journ. of Chem. Soc.* (*Trans.*), **53**, pp. 364-373 (1888).

322. Frankland (F.). — Zum Nachweis und Bestimmung der salpetrigen Säure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **30**, pp. 713-716 (1891).

323. Frankland (E.) et Armstrong (H. E.). — On the Analysis of Potable Waters. *Journ. Chem. Soc.*, **21**, pp. 77-109 (1868).

324. Franklin (E. C.) et Kraus (C. A.). — Liquid Ammonia as a solvent. *Am. Chem. Journ.*, XX, p. 824 (1898).

325. Fredericq (H.). — Traité élémentaire de physiologie. 1 *vol.*, *Masson et C^ie, édit., Paris*, 1942.

326. Freifeld (H.), Schilova et Ludwinowsky. — Die Heinzschen Körperchen und die Methämoglobinbildung bei Vergiftung mit Amido-und Nitrobenzolverbindungen. *Folia Haemat.* (Moscou), **56**, pp. 333-342 (1937).

327. Fremy (E.). — Recherches sur l'acide azoteux. *C. R.*, **70**, p. 61 (1870).

328. Fremy (E.). — Note sur la réduction de l'acide azoteux par les métaux. *C. R.*, **70**, p. 1207 (1870).

329. Fresenius (H.). — Chemische Analyse anorganischer Körper. Bestimmung der Salpetersäure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **11**, pp. 313-315 (1872).

330. Fresenius (H.). — II. Chemische Analyse anorganischer Körper. Zur Bestimmung des Salpetersäure und salpetrigen Säure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **19**, pp. 207-209 (1880.)

331. Fresenius (Ph.). — Ueber Versuche zur quantitativen photometrischen Bestimmung der salpetrigen Säure als Violurat. *Suddtsch. Apotheker. Ztg.*, **80**, pp. 475-477 (1940).

332. Fresenius (R.). — Ueber die Bestimmung der Salpetersäure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **1**, pp. 32-42 (1862).

333. Fresenius (R.). — Chemische analyse anorganischer Körper. Bestimmung der salpetrigen säure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **1**, pp. 484-485 (1862).

334. Fresenius (R.). — Entdeckung der salpetrigen Säure in natürlichen Gewässern und anderen sehr verdünnten Lösungen derselben. *Zeitschr. anal. Chem.*, **12**, pp. 427-431 (1873).

335. Fresenius (R.). — Traité d'analyse chimique qualitative. pp. 390 et 543, *Edition française* (11^e), par L. Gautier. *Masson et C^ie, éditeurs, Paris* (1905).

336. Fresenius (R.). — Traité d'analyse chimique quantitative. *Edition française* (8e), par L. Gautier, 2 *vol. Masson et Cie éditeurs, Paris* (1909).

337. Friedli (R.). — Absorption des rayons ultra-violets par les dérivés de l'hémoglobine. Contribution à l'étude de la constitution de la matière colorante du sang. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, VI, pp. 904-934 (1924).

338. Friedstein (D.). — Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der perniziösen Anämie und zur Pathologie der roten Blutkörperchen. *Folia. Haemat.*, **12**, pp. 239-289 (1911).

339. Fröhlich (A.) et Loewi (O.). — Untersuchungen zur physiologie und Pharmakologie des autonomen Nervensystems. I. Mitteilung über die wirkung der nitrite und des atropins. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **59**, pp. 34-56 (1908).

G

340. Gailhat (J.). — Dosage gazométrique des nitrites en présence des nitrates ou autres sels solubles. *J. P. C.* (6), **12**, pp. 9-12 (1900).

341. Gaisböck (F.) et Jarisch (A.). — Ueber den Einfluss von Natrium nitrosum auf den Kreislauf. *Wien. Klin. Woch.*, **40**, pp. 1540-1541 (1927).

342. Galtier (C. P.). — Traité de toxicologie médicale, chimique et légale. *Chamerot, éditeur, Paris* (1855).

343. Gamgee (A.). — Note on the Action of Nitric oxide, Nitrous Acid and Nitrites on Haemoglobin. *Proc. Roy. Soc. of Edinburgh*, **73**, p. 108 (1867).

344. Gamgee (A.). — Researches on the Blood. On the action of Nitrites on Blood. *Phil. Trans.*, **158**, pp. 589-625 (1868).

345. Gamgee (A.). — Absorption of the extreme Violet and Ultraviolet Rays of the Solar Spectrum by Haemoglobin, its compounds, and certain of its derivatives. *Proc. Roy. Soc.*, **59**, pp. 276-279 (1896).

346. Gamgee (A.). — Behaviour of oxyhaemoglobin, Carbon monoxide Haemoglobin, Methaemoglobin, and certain of their Derivatives in the Magnetic Field, with a Preliminary Note on the Electrolysis of the Haemoglobin Compounds. *Proc. Roy. Soc.*, **68**, pp. 503-512 (1901).

347. Gamgee (A.). — Certain Chemical and Physical Properties of Haemoglobin. *Proc. Roy. Soc.*, **70**, pp. 79-83 (1902).

348. Gaultier de Claubry. — Sur le composé qui se produit dans la formation de l'acide sulfurique. *Journ. Chim. Médicale*, **6**, p. 684 (1830).

349. Gautier (A.). — Cours de Chimie minérale. 2e *édit.*, *Masson et Cie, éditeurs, Paris*, 1895.

350. Gawasch (J. I.) et Wanjaschima (W. P.). — Apparat zur Analyse von Nitraten und Nitriten nebeneinander. *Zeitschr. Chem. Ind.*, **14**, pp. 423-424 (1937).

351. Gayet (R.), Gayet (Th.) et Guillaumie (M.). — Actions vasomotrices de l'adrénaline sur les muscles. Processus périphérique vaso-constricteur, et processus central vaso-dilatateur. *C. R. Soc. Biol.*, **97**, pp. 1145-1147 (1927).

352. Gayet (R.), Gayet (Th.) et Quivy (D.). — Sur les réactions vaso-dilatatrices du muscle à l'adrénaline et leur processus déterminant. *C. R. Soc. Biol.*, **114**, pp. 619-624 (1933).

353. Gay-Lussac. — Sur les combinaisons de l'azote avec l'oxygène. *Ann. Chim. Phys.*, **1**, pp. 394-416 (1816).

354. Gayon (U.) et Dupetit (G.). — Sur la transformation des Nitrates en Nitrites. *C. R.*, **95**, p. 1365 (1882).

355. Gellhorn (E.). — Schilddrüse und Nitritvergiftung. *Pflüg. Arch. d. Physiol.*, **200**, pp. 571-582 (1923).

356. Geppert (M. P.). — Ueber die Beziehung zwischen Infusionsdauer und Infusionsgeschwindigkeit der letalen Giftdosis. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **200**, pp. 627-636 (1943).

357. Germuth (F. G.). — Dimethyl-α-naphtylamine for determination of nitrite ion. *Ind. Eng. Chem.* (*Anal.*), I, pp. 28-29 (1929).

358. Geuther (A.). — Ueber die Einwirkung von salpetrigsäurem Kali auf salzsäures Diäthylamin. *Ann. Chem. u. Pharm.*, **128**, pp. 151-156 (1863).

359. Ghimicescu (Gh.). — Une nouvelle microméthode colorimétrique pour le dosage des nitrites. *Ann. Sc. Univ. Jassy*, **21**, pp. 330-332 (1934).

360. Giacosa (P.). — Das amylnitrit und seine therapeutic Anwendung. *Berlin* (1877).

361. Gibbs (H. D.). — Phenol tests. II. Nitrous acid tests. *Journ. Biol. Chem.*, **71**, pp. 445-459 (1927).

362. Giblin (G. C.) et Chapman (G.). — Detection of Nitrites. *Analyst*, **61**, p. 686 (1936).

363. Gibson (Q. H.). — The reduction of Methaemoglobin by ascorbic acid. *Biochem. Journ.*, **37**, pp. 661-667 (1943).

364. Gigon (A.) et Noverraz (K.). — Einfache Analysenmethoden für Methämoglobin mit Hilfe der Pulfrischen Stufenphotometers. *Schweiz. Med. Woch.*, **68**, pp. 465-466 (1938).

365. Gley (E.). — Traité élémentaire de physiologie. 10e *édition*, 1 *vol. J.-B. Baillère et fils*, *Paris* (1942).

366. Gold (H.). — Drug therapy in coronary disease. *Journ. Am. Med. Ass.*, **112**, pp. 1-7 (1939).

367. Goroncy (C.). — Der Nachweis von Nitriten bei der forensischen Beurteilung der Schutzverletzungen. *Deut. Z. ges. gerichtl. Med.*, **11**, pp. 482-484 (1928).

368. Grandeau (L.). — Traité d'analyse des matières agricoles. 1 *vol.* 488 *p.*, *Berger-Levrault et Cie, éditeurs*, *Paris* (1878).

369. Grandpierre (R.) et Franck (C.). — Action de l'anoxémie hypocapnique sur les effets de l'excitation du nerf splanchnique. *C. R. Soc. Biol.*, **137**, p. 743 (1943).

370. Grandval (A.) et Lajoux (H.). — Nouveau procédé pour la recherche et le dosage rapide de faibles quantités d'acide nitrique dans l'air, l'eau, le sol, etc. *C. R.*, **101**, p. 62 (1885),

371. Gratama (W. D.). — Zum Nachweiss der salpetrigen Säure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **14**, pp. 72-76 (1875).

372. Gren (A. G.) et Evershed (F.). — Volumétric Estimation of Nitrous Acid. *Journ. Soc. Chem. Ind.*, **5**, pp. 633-634 (1887).

373. Green (A. G.) et Evershed (F.). — Estimation of Nitrous Acid. *Chem. News*, **65**, pp. 100-101 (1892).

374. Green (A. G.) et Rideal (S.). — New volumetric Method for the Estimation of Nitrous Acid. *Chem. News*, **49**, pp. 173-174 (1884).

375. Greenthal (R. M.). — Nitrite reaction as diagnostic test in influenzal Meningitis. *Am. Journ. of Diseases of Children*, **40**, pp. 569-571 (1930).

376. Greitherr (A.). — Quantitative Trennung der salpetrigen Säure von Salpetersäure. *Chem. Centr.*, I, p. 284 (1887).

377. Grete (E. A.). — Ueber die Bestimmung der Salpetersäure als Ammoniak. *Ber.*, **11**, pp. 1557-1558 (1878).

378. Grete (E. A.). — Ueber Nitritbildung im Boden. *Ber.*, **12**, pp. 674-681 (1879).

379. Griess (P.). — Ueber eine neue klasse organischer Verbindungen, welche Wasserstoff durch Stickstoff vertreten enthalten. *Ann. Chem. u. Pharm.*, **113**, pp. 201-217 (1860); **117**, pp. 1-68 (1861); **121**, pp. 257-280 (1862); **137**, pp. 39-91 (1866).

380. Griess (P.). — Ueber die Erkennung und Bestimmung der salpetrigen Säure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **10**, p. 92 (1871).

381. Griess (P.). — Ueber metadiamidobenzol als reagens auf salpetriger Säure. *Ber.*, **11**, pp. 646-659 (1878).

382. Griess (P.). — Bemerkungen zu der Abhandlung der HH. Veselsky und Benedikt « Ueber einige Azoverbindungen ». *Ber.*, **12**, pp. 426-428 (1879). Cf. *Ber.*, **11**, pp. 624-626 (1878).

382 *bis*. Griffon (H.) et Le Breton (R.). — A propos de quatre cas d'intoxication mortelle par ingestion accidentelle de nitrite de sodium. Une méthode simple de recherche et de dosage des nitrites dans le sang et les organes. *Ann. Méd. Lég.*, **26** (1), p. 45-50 (1946).

383. Grünhut (L.). — Nachweis der salpetrigen Säure im Trinkwasser. *Zeitschr. anal. Chem.*, **41**, pp. 703-706 (1902).

384. Grützner (B.). — Ueber die quantitative Bestimmung der Nitrite und der Untersalpetersäure. *Arch. der Pharm.*, **235**, pp. 241-245 (1897).

385. Guir (G.). — Valeur thérapeutique du bleu de méthylène dans l'asphyxie. *Thèse Doct. Méd., Paris, n°* 190 (1935).

386. Guthmann (H.). — Ueber den Gehalt der Röntgenzimmerluft an Ozon und salpetriger Säure und über die Ursache der Röntgengasvergiftung. *Strahlen-therap.*, **12**, pp. 262-271 (1921).

H

387. Haase (L. W.). — Zur Wirkungsweise von Nitrit- und Nitroverbindungen. *Dissert.* Hamburg (1938).

388. Hager (H.). — Nachweis der Salpetersäure und Salpetrigsäure, der Nitrate und Nitrite. Neue Reactionsmethoden mit theilweiser Rücksicht auf die Guttularmethode. *Pharm. Central-H.*, **25**, p. 289 (1884).

389. Hager (H.). — Die Prüfung auf Salpetersäure und salpetrige Säure. *Chem. Centr.*, p. 621 (1884).

390. Hager (H.). — Ueber die Diphenylaminereaktion auf Nitrate und Nitrite. *Chem. Centr.*, p. 586 (1885).

391. Hahn (F. L.). — Reagenscapillaren, ein neuer Befehl für die Mikroanalyse und ihre Anwendung zum Nachweis von Nitrat und Nitrit. *Mikrochem. f. Friedrich Emich.*, **8**, pp. 143-147 (1930).

392. Hahn (F. L.). — Eine Tüpfelreaktion auf Nitriten. *Mikrochem. f. Friedrich Emich.*, **9**, pp. 31-32 (1931).

393. Haldane (J.). — A contribution to the chemistry of Haemoglobin and its immediate derivatives. *Journ. of Physiol.*, **22**, pp. 298-306 (1898).

394. Haldane (J.). — Some improved methods of gas analysis. *Journ. of Physiol.*, **22**, pp. 465-480 (1898).

395. Haldane (J.). — Methaemoglobine Derivatives. On Cyanmethaemoglobin and photomethaemoglobin. *Journ. of Physiol.*, **25**, pp. 230-232 (1900).

396. Haldane (J.). — The Ferricyanide Method of Determining the Oxygen Capacity of Blood. *Journ. of Physiol.*, **25**, pp. 295-302 (1900).

397. Haldane (J.). — Colorimetric Estimation of Haemoglobin. *Journ. of Physiol.*, **26**, pp. 497-504 (1901).

398. Haldane (J.). — The red Colour of salted meat. *Journ. of Hygiene*, **1**, pp. 115-122 (1901).

399. Haldane (J.), Makgill (R. H.) et Mavrogordato (A. E.). — The action as poisons of nitrites and other physiologically related substances. *Journ. of Physiol.*, **21**, pp. 160-189 (1897).

400. Haldane (J.) et Smith (J. L.). — The Mass and Oxygen Capacity of the blood in man. *Journ. of Physiol.*, **25**, pp. 331-343 (1900).

401. Haldane (J. S.). — A new apparatus for accurate blood-gas analysis. *Journ. Path. Bact.*, **23**, p. 443 (1921).

402. Halpern (B. N.) et Dubost (P.). — Recherches sur la Methémoglobine. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **21**, pp. 717-729 (1939).

403. Hammarsten (O.). — Lehrbuch der physiologischen Chemie. *Verlag von J. F. Bergmann, Wiesbaden* (1904).

404. Hansen (L.). — Methylene blue in prophylaxie of methemoglobinemia during treatments with chemiotherapics of sulfamide groupe. *Ugesk. f. Laeger*, CII, pp. 352-354 (1940).

405. Hanzlik (P. J.) et Richardson (A. P.). — Cyanide antidotes. *Journ. Am. Med. Ass.*, **102**, pp. 1741-1745 (1934).

406. Harcourt (A. V.). — A Method for the determination of nitrous and nitric acids. *Journ. Chem. Soc.*, **15**, pp. 381-385 (1862).

407. Harnack (E.). — Ueber die Einwirkung des Schwefelwasserstoffs und der Säuren auf den Blutfarbstoff. *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, **26**, pp. 558-585 (1899).

408. Harnack (E.). — Die vergiftung durch salpetrigsäure Alkalien und ihr Verhältniss zur Ammoniakvergiftung. *Arch. int. Pharm. Ther.*, **12**, pp. 185-203 (1904).

409. Harrigton (C. R.) et Van Slyke (D. D.). — On the determination of gases in blood and the solutions by vacuum extraction and manometric measurement. *Journ. biol. Chem.*, **61**, pp. 575-584 (1924).

410. Harris (J. S.) et Michel (H. O.). — Formation of Methemoglobin and Sulfhemoglobin during sulfanilamide therapy, *Journ. of Clin. Invest.*, **18**, pp. 521-527 (1939).

411. Hart (P.). — Détermination de l'acide nitreux contenu dans l'acide sulfurique. *Journ. Chim. Méd.* (4), **5**, p. 520 (1859).

412. Hartridge (H.). — Nitrite methaemoglobin and related Pigments. *Journ. of Physiol.*, **54**, pp. 253-259 (1920).

413. Hasenbach (C. W.). — Beitrag zur Kenntniss der Untersalpetersäure und der salpetrigen Säure. *Journ. f. prak. Chem.* (2), **4**, pp. 1-20 (1871).

414. Haurowitz (F.). — Zur Chemie des Blutfarbstoffs. I. Ueber einige Krystallisierte Hämoglobinderivate und über das sogenannte Krystalwasser derselben. *Z. f. physiol. Chem.*, **136**, pp. 147-159 (1924).

II. Ueber die chemische Natur des Käthämoglobins. *Z. f. physiol. Chem.*, **137**, pp. 62-77 (1924).

III. Zur kenntnis des Methämoglobins und seiner derivate. *Z. f. physiol. Chem.*, **138**, pp. 68-99 (1924).

415. Hauschild (F.). — Zur Rückbildung des Methämoglobins durch Methylenblau und Thionin. *Klin. Woch.*, **18**, pp. 1580-1581 (1939).

416. Havemann (R.). — Die Bestimmung von Hämoglobin mit dem lichtelektrischen Kolorimeter. *Klin. Woch.*, **19**, p. 503 (1940), et *Biochem. Zeitschr.*, **301**, p. 116 (1939).

417. Hay (M.). — The chemical nature and physiological action of nitro-glycerine. *Practitioner*, **30**, pp. 422-433 (1883).

418. Hayem (G.). — Nouvelles recherches sur les substances toxiques ou médicamenteuses qui transforment l'hémoglobine en méthémoglobine. *C. R.*, **102**, pp. 698-700 (1886).

419. Hayem (G.). — Du sang et des altérations anatomiques. 1 *vol. Masson et C^ie, éditeurs, Paris*, (1889).

420. Hayhurst (E. R.). — Methemoglobinemia resulting from administration of Bismuth subnitrate. *California West. Med.*, **44**, p. 401 (1936).

421. Hazard (R.). — Action du nitrite de sodium sur la chronaxie du pied de l'escargot. *C. R. Soc. Biol.*, **135**, p. 888 (1941).

422. Hazard (R.) et Jequier. — Action du nitrite de sodium sur la chronaxie du muscle strié. *C. R. Soc. Biol.*, **135**, p. 1399 (1941).

423. Hedon (E.). — Précis de physiologie, 12^e *édition*. 1 *vol. G. Doin et C^ie, éditeurs, Paris* (1939).

424. Heitz (J.). — De l'état cardio-vasculaire des ouvriers fabriquant ou maniant habituellement la nitroglycérine. *Arch. mal. du cœur*, **17**, pp. 578-587 (1924).

425. Heller (H.). — Ueber den Nachweis von Nitriten nach Rodillon. *Chem. Ztg.*, **47**, p. 701 (1923).

426. Hemendra Kumar Sen et Biman Bihary Dey. — Notiz über den qualitativen Nachweis von Salpetersäure in Gegenwart von überschüssiger salpetriger Säure. *Zeitschr. anorg. Chem.*, **74**, pp. 52-54 (1912).

427. Hendrixson (W. S.). — Electrometric estimation of Bromate, Dichromate, Nitrite and Chloride Ions. *Journ. Am. Chem. Soc.*, **43**, pp. 1309-1317 (1921).

428. Henstock (H.). — On explanation to the Theory of the Rotation of the Atomic Nucleus. *Chem. News*, **127**, pp. 241-243 et 259-260 (1923).

429. Hermann (H.). — Le tonus vaso-moteur périphérique. *Ann. Physiol.*, **15**, pp. 509-620 (1939).

430. Hermann (H.) et Jourdan (F.). — Dépression barométrique et effets cardio-vasculaires de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, **135**, p. 1642 (1941).

431. Hermann (L.). — Ueber die physiologischen Wirkungen des Stickstoffoxydulgases. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, pp. 521-536 (1864).

432. Hermann (L.). — Ueber die Wirkungen des Stickstoffoxydgases auf das Blut. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, pp. 469-481 (1865).

433. Hermann (R. F.), Leake (C. D.), Loewenhart (A. S.) et Muehlberger (C. W.). — The relation between the rate of alkaline hydrolysis of certain nitric acid esters and their power to lower the blood pressure. *Journ. of Pharmacology*, **27**, p. 259 (1926).

434. Hermans (P. H.). — Eine empfindliche Reaktion auf Nitrite. *Pharm. Weekblad*, **57**, pp. 462-463 (1920).

435. Herzner (R. A.). — Kalium und Nitritbestimmung in stark Verdünnten Lösungen. *Bioch. Z.*, **237**, pp. 129-132 (1931).

436. Hesse (E.). — Entgiftung der Nitrite. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **126**, pp. 209-221 (1927).

437. Heubner (W.). — Studien über Methämoglobinbildung. Ueber dem Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution and Wirkung. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **72**, pp. 239-281 (1913).

438. Heubner (W.). — Methämoglobinbildende Gifte. *Ergebn. Physiol. biol. Chem. exp. Pharmak.*, **43**, pp. 9-56 (1940).

439. Heubner (W.). — Methämoglobin, Innenkörper der Erythrozyten und Anamie. *Klin. Woch.*, **20**, pp. 137-140 (1941).

440. Heubner (W.). — Reaktionsformen einiger blutgifte. *Klin. Woch.*, **21**, pp. 961-963 (1942).

441. Heubner (W.) et Jung (F.). — Ueber eine Katalyse durch Methämoglobin (Hämiglobin). *Ber.*, **75**, pp. 1636-1643 (1943).

442. Heubner (W.) et Meier (R.). — Studien über Methämoglobinbildung. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **100**, pp. 137-148 (1923).

443. Heubner (W.) et Meier (R.). — Ueber die Vergiftung des blutes durch nitrite. *Nachr. ges. Wiss. Gottingen*, pp. 73-77 (1925).

444. Heubner (W.) et Rode (H.). — Studien über Methämoglobinbildung. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **100**, pp. 117-136 (1923).

445. Heubner (W.) et Stuhlmann. — Studien über Methämoglobinbildung. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **199**, pp. 1-3 (1942).

446. Heymans (C.). — Sur la régulation réflexe du tonus vaso-

moteur et de l'adrénalinosécrétion en rapport avec la pression artérielle. *C. R. Soc. Biol.*, **100**, pp. 765-767 (1929).

447. Heymans (C.) et Bouckaert (J. J.). — La sensibilité réflexogène des vaisseaux aux excitants chimiques. 1 *vol.*, *Hermann et C^ie^, éditeurs, Paris* (1934).

448. Heymans (C.), Bouckaert (J. J.) et Dautrebande (L.). — Action réflexogène respiratoire et cardiaque des Nitrites. *C. R. Soc. Biol.*, **106**, pp. 1279-1283 (1931).

449. Heymans (C.), Bouckaert (J. J.) et Dautrebande (L.). — Au sujet du mécanisme de la bradycardie provoquée par la nicotine, la lobéline, le cyanure, le sulfure de sodium, les nitrites et la morphine, et de la bradycardie asphyxique. *Arch. intern. Pharmacodyn.*, **41**, pp. 261-289 (1931).

450. Heymans (C.), Bouckaert (J. J.) et Dautrebande (L.). — Sinus carotidiens et sensibilité réflexogène respiratoire aux agents chimiques. *C. R. Soc. Biol.*, **109**, pp. 566-568 (1932).

451. Heymans (C.), Bouckaert (J. J.) et Regniers (P.). — Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique. 1 *vol. G. Doin et C^ie^, éditeurs, Paris*, (1933). *Id.*, *C. R. Soc. Biol.*, **106**, p. 1279 (1931) et **109**, p. 566 (1932).

452. Heymans (C.) et Soenen (R.). — Le glucose n'empêche pas l'intoxication par les composés cyanogènes. *C. R. Soc. Biol.*, **96**, pp. 202-204 (1927).

453. Heyrovsky (J.). — Sur l'électrolyse avec la cathode à gouttes de mercure. *C. R.*, **179**, pp. 1044-1046 (1924).

454. Heyrovsky (J.). — Applications de la méthode d'électrolyse avec la cathode à gouttes de mercure. *C.R.*, **179**, pp. 1267-1268 (1924).

455. Heyrovsky (J.) et Nejedly (V.). — Etudes polarographiques avec la cathode à gouttes de mercure. XVII. La réduction de l'oxyde nitrique et le dosage des nitrites. *Coll. Trav. Chim. Tchécoslovaquie*, **3**, pp. 126-133 (1931).

456. Heyrovsky (J.) et Shikata (M.). — Le Polarographe. *Rec. trav. chim. P.-B.*, **44**, pp. 488-496 (1925).

457. Higgin (J.). — Réactif de l'acide nitrique. *Journ. de Chimie Médicale* (3), **7**, pp. 328-329 (1851).

458. Hintz (E.). — Chemische Analyse anorganischer Körper. Zur Bestimmung der salpetrigen Säure neben Salpetersäure durch Titration mit übermangansäuren Kali. *Zeitschr. anal. Chem.*, **22**, pp. 95-96 (1883).

459. Hintz (E.). — Chemische Analyse anorganischer Körper. Zum Nachweiss und zur Bestimmung der salpetrigen Säure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **30**, pp. 713-716 (1891).

460. Hirschfelder (A. D.), Arnson (J. M.), Houde (H.), Merkert (G. M.) et Schapiro (M. J.). — Effect of lead salts and of the nitrites upon the movements of the intestine. *Proc. Soc. exp. biol. Med.*, **12**, pp. 215-216 (1915).

461. Hochrein (M.) et Keller (Ch. J.). — Beiträge zur Blutzirkulation im kleinen kreislauf. II. Ueber die Beeinflussung der mittleren Durchblutung und der Blutfüllung der Lunge durch pharmakologische Mittel. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **164**, pp. 552-564 (1932).

462. Hoffmann (A. W.). — Recherches sur les matières colorantes dérivées du goudron de houille. De la chrysaniline. *C. R.*,, **55**, pp. 817-820 (1862).

463. Hoffmann (A. W.). — Zur Kenntniss des Chrysoïdins., *Ber.*, **10**, pp. 213-218 et 388-391 (1877).

464. Holden (M.). — The debasement of Haemoglobin. *Austral. Journ. exp. biol. Med. Sc.*, **15**, pp. 43-48 (1937).

465. Holland (G.). — Zur Klinik der Nitrosegasvergiftung. *Med. Klin.*, **33**, pp. 930-931 (1937).

466. Holland (Ph.). — Estimation of Nitrites in waters. *Chem. News*, **17**, pp. 123 (1868).

467. Honig (M.). — Zur Salpetersäurebestimmung im Wasser. *Chem. Centr.*, **70** (II), p. 1032 (1899).

468. Hoppe-Seyler (F.). — Ueber die chemischen und optischen Eigenschaften des Blutfarbstoffs. *Wirchow's Arch.*, **29**, pp. 233-236 et 597-600 (1864).

469. Hoppe-Seyler (F.). — Ueber die Zersetzungsprodukte des Hämoglobin. *Ber.*, **3**, pp. 229-232 (1870).

470. Hoppe-Seyler (F.). — Weitere Mittheilungen über die Eingeschaften des Blutfarbstoffs. *Zeitschr. physiol. Chem.*, **1**, pp. 121-139 (1877). et **2**, pp. 149-155 (1878).

471. Hoppe-Seyler (F.). — Ueber das Methämoglobin. *Zeitschr. physiol. Chem.*, **6**, pp. 166-174 (1882).

472. Hoppe-Seyler (F.). — Ueber die Activirung des Sauerstoffs durch freiwerdenden Wasserstoff und die Bildung von Wasserstoffhyperoxyd und salpetriger Säure. *Ber.*, **16**, pp. 1917-1924 (1883).

473. Hoppe-Seyler (G.). — Medicinisch-chemischen Untersuchungen. *Berlin* (1866).

474. Hort (P.). — Détermination de l'acide nitreux contenu dans l'acide sulfurique. *Journ. Chim. Médicale* (4), **5**, p. 520 (1859).

475. Houzeau (A.). — Sur le dosage rapide de l'azote total dans les substances qui le contiennent à la fois sous les trois états : organique, ammoniacal et nitrique. *C. R.*, **100**, pp. 1445-1447 (1885).

476. Huchard (H.). — Sur les propriétés thérapeutiques de la nitroglycérine. *Bull. Soc. thérap.* (2) X, pp. 57-58 (1883).

477. Huchard (H.). — Recherches expérimentales sur l'action toxique du nitrite de sodium. *Bull. Soc. Thérap.* (2), X, pp. 207-208 (1883).

478. Huchard (H.). — La Médication hypotensive. Présclérose et cardiopathies artérielles. *Bull. Acad. Méd.* (3), **49**, pp. 812-841 (1903).

479. Hudizawa (H.). — Der capillarendruck und der Einfluss des Amylnitrits auf denselben. *Ig. Zasschi*, **48**, pp. 237-280 (1936).

480. Hufner (G.). — Ueber das Gesetz der Vertheilung des Blutfarbstoffs zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **48**, pp. 87-99 (1902).

481. Hufner (G.) et Reinbold (B.). — Absorptiometrische Bestimmungen der Menge des Stickoxydes, die von der Gewichtseinheit Methämoglobin gebunden wird. *Arch. f. Anat. u. Physiol. Splt Bd*, pp. 391-396 (1904).

482. Hug (E.). — La intoxicaciön por el acido cianhidrico. Las substancias metemoglobinizantes como antidotas de la intoxicacion cianhidrica. *Rev. Soc. Argent. Biol.*, **8**, pp. 523-526 (1932).

483. Hug (E). — Action combinée du nitrite de sodium et de l'hyposulfite de sodium dans le traitement de l'intoxication cyanhydrique chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, **114**, pp. 87-88 (1933).

484. Hug (E.). — Association Nitrite-Hyposulfite de soude pour le traitement de l'intoxication cyanhydrique chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, **114**, pp. 711-714 (1933).

485. Hug (E.). — Action méthémoglobinisante *in vivo* du nitrite de sodium et du bleu de méthylène. *C. R. Soc. Biol.*, **114**, p. 947 (1933).

486. Hug (E.). — L'action combinée de divers antidotes de l'acide cyanhydrique, spécialement du nitrite de soude et de l'hyposulfite de soude. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, pp. 462-464 (1934).

487. Hug (E.). — Supériorité de la combinaison du nitrite de sodium et de l'hyposulfite de sodium pour le traitement de l'intoxication cyanhydrique. *Presse Médicale*, n° 30, pp. 594-596 (1934).

488. Hug (E.). — Facteurs qui conditionnent l'action hypotensive du nitrite de soude chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, p. 597 (1935).

489. Hug (E.) et Marenzi (A. D.). — Mécanisme de l'action antidote du nitrite de sodium vis-à-vis de l'intoxication par l'acide cyanhydrique. *C. R. Soc. Biol.*, **114**, pp. 86-87 (1933).

490. Huizinga (D.). — Untersuchungen über die Innervation der Gefässe in der Schwimmhaut des Frosches. *Pflug. Arch. physiol.*, **11**, pp. 207-221 (1875).

491. Hunt (R.). — Vasodilator Reactions. *Am. Journ. Physiol.*, **45**, pp. 197-230 (1918).

I

492. Ilkovic (D.), et Semerano (G.). — Etudes polarographiques avec la cathode à gouttes de mercure. XXV. Augmentation de la sensibilité des dosages micro-analytiques par un courant de compensation. *Coll. Trav. Chim. Tchécoslovaquie*, **4**, pp. 176-180 (1932).

493. Ilosvay (M. L. de N. Ilosva). — Sur les réactions des acides azoteux et azotique. *Bull. Soc. Chim.* (3), **2**, pp. 347-351 (1889).

494. Ilosvay (M. L. de N. Ilosva). — Action de quelques corps réducteurs et oxydants, et de la lumière, sur la benzinesulfoacide-azo-α-naphtylamine. *Bull. Soc. Chim.* (3), **2**, pp. 351-357 (1889).

495. Ilosvay (M. L. de N. Ilosva). — L'acide azoteux dans la salive et dans l'air exhalé. *Bull. Soc. Chim.* (3), **2**, pp. 388-391 (1889).

496. Ilosvay (M. L. de N. Ilosva). — Observations sur la présence de l'acide azoteux dans l'air. *Bull. Soc. Chim.* (3), **2**, pp. 666-667 (1889).

497. Ingegno et Franco. — Cyanide poisoning successful treatment of two cases with intravenous sodium nitrite and sodium thiosulfate. *Ind. Med.*, VI, pp. 573-576 (1937).

498. Issekutz (Bela von). — Studien über Methämoglobinbildung. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **193**, pp. 551-566 (1939).

J

499. Jackman (R. J.) et Bargen (J. A.). — Influence of certain antispasmodic drugs on Intestine of Man. *Surger. Gynec. and Obstetr.*, **67**, pp. 63-69 (1938).

500. Jackson (D. E.). — The pharmacology of certain vasomotor reactions. *Journ. of Pharmacology*, **31**, pp. 220-221 (1927).

501. Jacobj (C.). — Ein weiterer Beitrag zur irkung der Nitrite auf die Körpertemperatur des Kaninchens. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **72**, pp. 129-152 (1913).

502. Jaederholm (A.). — Untersuchungen über den Blutfarbstoff und seine Derivate. *Z. f. Biol.*, **13**, pp. 193-225 (1877).

503. Jaederholm (A.). — Ueber Methaemoglobin. *Z. f. Biol.*, **16**, pp. 1-24 (1880).

504. Jaederholm (A.). — Studien über Methaemoglobin. *Z. f. Biol.*, **20**, pp. 419-449 (1884).

505. Jaeggy (E.) et Lanz (W.). — La recherche des Nitrites dans les urines et son importance pour le diagnostic des infections urinaires à colis-bacilles. *Schw. Med. Woch.*, **65**, pp. 363-366 (1935).

506. Jandrier (E.). — Sur un dérivé nitré de l'antipyrine. *C. R.*, **114**, p. 303 (1892).

507. Jeannel (J.). — Researches on the Natural production of Nitrates and Nitrites. *Chem. News*, **27**, pp. 63-64 (1873).

508. Jeffery (F. H.). — Electrolysis of solutions of Sodium Nitrite using a Silver Anode. *Trans. Farad. Soc.*, pp. 15-16 (1920).

509. Jendrassik (L.) et Falcsik-Szabo. — Verfahren zum Nachweis der Nitrite und ihre Bestimmung mit den Pulfrischen Stufenphotometer. *Biochem. Zeitschr.*, **261**, pp. 110-115 (1933).

510. Jimeno (E.) et Ibarz (J.). — Valoracion potenciométrica de Nitritos con Permanganato Potassico y agua oxygenada. *Anales Soc. Esp. Fis. Quim.*, **30**, pp. 128-131 (1932).

511. Jolles (A.). — Ueber den Nachweis von Nitriten im Harn. *Zeitsch. anal. Chem.*, **32**, pp. 762-766 (1893).

512. Jolyet (M.) et Regnard (P.). — Note sur les modifications apportées dans les produits de la respiration et sur le sang par les inhalations de nitrite d'amyle. *Gaz. Méd. Paris* (4), **5**, pp. 340-341 (1876).

513. Jones (H. Bence). — Contributions to animal Chemistry. On the oxidation of Ammonia in the Human Body, with some remarks on Nitrification. *Phil. Trans.*, pp. 399-411 (1851).

514. Jorissen (A.). — Neues Reagens auf salpetrige säure. *Zeitschr. f. anal. Chem.*, **21**, pp. 210-212 (1882).

515. *Journal de Chimie médicale, de Pharmacie et de Toxicologie et Revue des Nouvelles scientifiques nationales et étrangères.* II, p. 210 (1856), IV, p. 32 et p. 613 (1858), VII, p. 215 (1861).

516. *Journal officiel du Reich.* Ordonnance sur la saumure de nitrite, 3 juin 1930.

517. Jung (F.). — Studien über Methämoglobinbildung. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **195**, pp. 208-217 (1940).

518. Jung (F.). — Methämoglobinbildung und Blutkörperchenresistenz. *Klin. Woch.*, **19**, p. 1016 (1940).

K

519. Kaemmerer (H.). — Ueber die auffindung von salpetriger Säure und Salpetersäure im Wasser. *Zeitschr. anal. Chem.*, **12**, pp. 377.378 (1873).

520. Kalle (W.) et Prickarts (W.). — Ueber die Einwirkung von stickoxydgas auf Eisenoxydullösung. *Zeitsch. anal. Chem.*, **1**, pp. 24-26 (1862).

521. Kalmann (W.). — Neue Methode zur Titerstellung von Jodlösungen und maassanalytischen Bestimmung von Schwefligsäurem neben unterschwefligsäurem Salz. *Ber.*, **20**, pp. 568-571 (1887).

522. Karaoglanov (Z.). — Systematischer Gang zur Erkennung und Trennung von Anionen. *Zeitschr. anal. Chem.*, **107**, pp. 395-408 (1936).

523. Karassik (U.) et Chelokhanowa (V.). — Le Nitrite de sodium antidote de l'hydrogène sulfuré. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, pp. 23-25 (1935).

524. Karassik (U.), Rochkow (V.) et Winogradowa (O.). — Rôle préventif des agents méthémoglobinisants (nitrite de soude) dans l'intoxication par les fluorures. *C. R. Soc. Biol.*, **119**, p. 807 (1935).

525. Katz (L. N.) et Lindner (E.). — The action of excess Na, Ca, and K on the coronary vessels. *Am. Journ. Physiol.*, **124**, pp. 155-160 (1938).

526. Katz (L. N.), Lindner (E.), Weinstein (W.), Abramson (D.) et Jochim (K.). — Effets de diverses drogues sur la circulation coronaire du cœur isolé énervé chez le chien ou le chat. *Arch. inter. Pharmacodyn.*, **59**, pp. 399-415 (1938).

527. Kaufmann (L.), et Endres (G.). — Die Bestimmung kleiner Mengen von Hydroxylamin, Nitrit und Nitrat. *Liebigs. Ann. Chem.*, **530**, pp. 184-194 (1937).

528. Kehrmann (F.) et Micewicz (St.). — Ueber die Ursache der blauen Farbe, welche in schwefelsauren Diphenylamin-Lösungen durch salpetrigsäure und andere Oxydationsmittel hervorgerufen wird. *Ber.*, **45**, pp. 2641-2653 (1912).

529. Keilin (D.) et Hartree (E. F.). — Reaction of nitric oxide with haemoglobin and Methaemoglobin. *Nature* (London), **139**, 548 (1937).

530. Kerp (W.). — Ueber eine Umwandlung von Nitriten in Cyanide. *Ber.*, **30**, p. 610 (1897).

531. Kiese (M.) et Kaeske (H.). — Verbindungen des Muskelhämoglobins. *Bioch. Z.*, **312**, pp. 121-149 (1942).

532. Kinnicut (L. P.) et Nef (J. U.). — The volumetric determination of combined nitrous acid. *Am. Chem. Journ.*, **5**, pp. 388-389 (1883).

533. Klein (W.). — Gasometrische und specktroskopische Beobachtungen bei der Met-Hämoglobinbildung. *Bioch. Zeit.*, **156**, pp. 323-333 (1925).

534. Klemenc (A.). — Bemerkung zur Titration der salpetrigen Säure und Bestimmung der salpetrige Säure und arseniger Säure nebeneinander. *Zeitschr. anal. Chem.*, **61**, pp. 448-458 (1922).

535. Klemenc (A.) et Bunzl (C.). — Untersuchung der Methoden zur Bestimmung des stickoxydes. *Zeitsch. anorg. Chem.*, **122** pp. 315-331 (1922).

536. Knecht (Ed.). — Rapid Method of Estimating Nitrates. *Journ. Soc. Chem. Ind.*, **34** pp. 126-127 (1915).

537. Knecht (Ed.). — Estimation of Nitrotoluenes. *Journ. Soc. Chem. Ind.*, **36** p. 694 (1917).

538. Knorre (G.). — Ueber die Bestimmung des Cers bei Gegenwart von seltenen Erden. *Zeit. angew. Chem.* **10**, pp. 685-688 et pp. 717-725 (1897).

539. Knorre (G.). — Ueber die Bestimmung der Salpetersäure bei Anwesenheit von Hydroxylamin und Ammoniak. *Chem. Ind.*, **22**, pp. 254-260 (1899).

540. Knorre (G.) et Arndt (K.). — Ueber die gasanalytische Bestimmung des Stickoxyds. *Ber.*, **32**, pp. 2136-2141 (1899).

541. Kobert (R.). — Beiträge zur Kenntniss des Methämoglobins und seiner Derivate. *Dissert. Dorpat*, 1892.

542. Kobert (R.). — Lehrbuch der Intoxikationen. *Stuttgart* (1893).

543. Kobert (R.). — Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Argentien. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **22**, pp. 77-107 (1886).

544. Kobert (R.). — Beiträge zur kenntnis der Methämoglobine. *Pfluger's Arch.*, **82**, pp. 603-630 (1900).

545. Koehler (A. E.), Behneman (H. M. F.), Benell (O. E.) et Loevenhart (A. S.). — The cause of Death from anoxemia. *Am. Journ. Physiol.*, **74**, pp. 590-615 (1925).

546. Kohn-Abrest (E.). — La Toxicité du nitrite de soude. *Ann. Fals. et Fraudes*, **219**, p. 131 (1927).

547. Kolthoff (I. M.). — Die colorimetrische Bestimmung von Ammoniak, Nitrit und Nitrat. *Pharm. Weekblad.* **57**, pp. 1253-1264 (1920).

548. Kolthoff (I. M.). — Die oxydation von salpetriger Säure, Hydrazin, Ammoniak und Hypophosphit durch Permanganat. *Pharm. Weekblad*, **61**, pp. 954-960 (1924).

549. Kolthoff (I. M.). — Das Hydrostrychnin-Reagens auf Nitrit und Nitrat. *Chem. Weekblad.* **21**, pp. 423-424 (1924).

550. Konar. — Rapport sur l'emploi du bleu de méthylène dans l'intoxication par l'acide cyanhydrique. *Bull. Soc. Méd. Paris*, **139**, pp. 425-431 (1935).

551. Koninck (L. L. de). — Ueber den Nachweis von Ammoniak. salpetrigen Säure oder Salpetersäure und unterschwefliger Säure in einer Mischung von Alkalisalzen. *Zeitschr. anal. Chem.*. **26**, pp. 26-27 (1887).

552. Kopp (E.). — Correspondenzen. Diphenylamin als Reagenz auf salpetriger Säure in Schwefelsäure. *Ber.*, **5**, p. 284 (1872).

553. Kossjakow (K. S.). — Sur la formation exogène et endogène de la methémoglobine. *Biokhimia*, **4**, pp. 505-515 (1939).

554. Krantz (J. C.), Carr (C. J.) et Forman (S. E.). — Alkyl nitrites : Pharmacological study of new series of aliphatic nitrites. *Journ. of Pharmacology*, **64**, pp. 298-301 (1938).

555. Krantz (J. C.), Carr (C. J.) et Forman (S. E.). — Alkyl nitrites : Pharmacology of 2-ethyl-n-hexyl-1-nitrite. *Journ. of Pharmacology*, **64**, pp. 302-313 (1938).

556. Krantz (J. C.), Carr (C. J.) et Forman (S. E.). — Pharmacology of High molecular weight alkyl nitrites. *Proc. Soc. exp. biol. Med.*, **42**, pp. 472-474 (1939).

557. Krantz (J. C.), Carr (C. J.), Forman (S. E.) et Ellis (F. W.). — Alkyl nitrites : Pharmacological study of new series of organic nitrates. *Journ. of Pharmacology*, **67**, pp. 187-190 (1939).

558. Krantz (J. C.), Carr (C. J.), Forman (S. E.) et Ellis (F. W.). — Alkyl nitrites : Pharmacology of isonannyl dinitrate. *Journ. of Pharmacology*, **67**, pp. 191-200 (1939).

559. Krauss (E.). — Die Wirkung der Nitrite auf die Körpertemperatur des normalen und des durch Gehirnreizung hyperthermisch gemachten Kaninchens. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **72**, pp. 97-128 (1913).

560. Kruger (W.) et Schneidewind (W.). — Ursache und Bedeutung der Salpeterzersetzung im Boden. *Landw. Jahrb.*, **28**, pp. 217-252 (1899).

561. Kubel (W.). — Zur Bestimmung der salpetrigen Säure durch übermangansäure Kali. *Journ. f. prakt. Chem.*, **102**, pp. 229-233 (1867).

562. Kubel (W.) et Tiemann (F.). — Anleitung zur Untersuchung von Wasser, 2e *édition*, *Berlin*, 1874.

563. Kunkel (P.), Stead Jr. (E. A.) et Weiss (S.). — Effect of Paredrinol (α-N-dimethyl-p-hydroxyphenethylamine) on Sodium Nitrite collapse and on clinical Shock. *Journ. of Clin. Invest.*, **18**, pp. 679-687 (1939).

564. Kunz (G.). — Studien über Methämoglobinbildung. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **199**, pp. 508-520 (1942).

L

565. Laird (J. S.) et Simpson (T. C.). — Estimation of nitrous Acid and Nitrites. *Journ. Am. Chem. Soc.*, **41**, pp. 524-531 (1919).

566. Lang (J.). — Beitrag zur Kenntniss der salpetrigsäuren Salze. *Journ. f. prakt. Chem.*, **86**, pp. 295-307 (1862).

567. Lang (S.). — Studien über Entgiftungstherapie. I. Ueber Entgiftung der Blausäure. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **36**, pp. 75-99 (1895).

568. Langseth (A.) et Walles (E.). — Ramaneffekt von dreiatomigen Molekülen. VI. Ueber die Konstitution des Nitritions. *Zeitschr. physik. Chem.* (B), **27**, pp. 209-218 (1934).

569. Lankester (E. R.). — Note on Methaemoglobin. *Quart. Journ. Micr. Sc.* (Nouv. Sér.), X, pp. 402-405 (1870).

570. La Towsky (L. W.), Mc Quiddy (E. L.) et Tollman (J. P.). — La toxicologie de l'acide azotique. Concentrations toxiques. *Journ. ind. Hyg. Toxic.*, **23**, pp. 129-133 (1941).

571. Laves (W.). — Ueber das Vorkommen und das Verhalten der Methämoglobins in der Leiche. *Deut. Z. ges. gerichtl. Med.*, **12**, pp. 549-575 (1928).

572. Lavoisier. — Traité élémentaire de Chimie. I, p. 237, *Cuchet, éditeur, Paris* (1789).

573. Lawrence (C. H.). — The relation of hypertension to urinary excretion. *Am. Journ. Med. Sc.*, **144**, pp. 313-468 (1912).

574. Laws (G. E.). — Nitroglycerin Head. *Journ. Am. Med. Ass.*, **54**, p. 793 (1910).

575. Leake (C. D.), Kammer (A.) et Hitz (J. B.). — Quantitative measurements on the dilatation of pial blood vessels after the administration of nitrites in dogs. *Journ. of Pharmacology*, **35**, pp. 143-146 (1929).

576. Lebeau (P.) et Courtois (G.). — Azotite de sodium. *Traité de Pharmacie Chimique*, I, pp. 213-215. *Masson et Cie, éditeurs, Paris*, (1938).

577. Leclère (A.). — Un procédé simple pour la recherche de l'acide nitreux en présence de l'acide nitrique. *J. P. C.* (7), **8**, p. 299 (1913).

578. Ledoux-Lebard (R.) et Nemours-Auguste. — Action des nitrites sur le cardiospasme du méga-œsophage. *Bull. Acad. Méd.* (3), **123**, pp. 742-744 (1940).

579. Leech (D. J.). — The Croonian Lectures on the Pharmacological action and Therapeutic uses of the nitrites and allied compounds. *Brit. Med. Journ.*, I, pp. 1305-1312; II, pp. 4-8, 56-58, 108-113 et 169-174 (1893). *The Lancet*, I, pp. 1499-1505; II, pp. 3-6, 76-79, 123-127 et 177-181 (1893).

580. Leffmann (H.). — An examination of Rodillon's test for nitrites. *Am. Journ. Pharm.*, **95**, pp. 110-111 (1923).

581. Legler (H.). — Einige auf die Bestimmung der salpetrigen Säure bezügliche, insonderheit die Tromsdorffsche Methode berührende Studien. *Pharm. Centr.-H.*, **46**, pp. 181-183 (1904).

582. Lehmann (K. B.) et Hasegawa. — Studien über die wirkung technisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe. Die nitrosen Gase : Stickstoff dioxyd, salpetrige Säure, Salpetersäure. *Arch. f. Hyg.*, **77**, pp. 323-368 (1913).

583. Leiner (G.) et Minibeck (H.). — Ein fall von intraglobulärer Methaemoglobinaemie. *Wien. Klin. Woch.*, **48**, p. 1547 (1935).

584. Lemaire (A.). — A propos de l'hémochromatose. *Le Progrès Médical*, n° 6, pp. 234-237 (1934).

585. Lemberg (B.). — Perspectives in Biochemistry. *Cambridge*, 1937.

586. Lemoigne (M.), Monguillon (P.), et Desveaux (R.). — Caractérisation et microdosage des nitrates. *C. R.*, **204**, p. 683 (1937).

587. Lemoigne (M.), Monguillon (P.) et Desveaux (R.). — Réduction de l'acide nitreux en hydroxylamine par les végétaux supérieurs. Rôle de l'acide ascorbique. *C. R.*, **204**, pp. 1841-1842 (1937).

588. Lemoigne (M.), Monguillon (P.) et Desveaux (R.). — Réduction de l'acide nitreux par les végétaux supérieurs. Rôle de l'acide ascorbique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **19**, pp. 1350-1360 (1937).

589. Lemoigne (M.), Monguillon (P.) et Desveaux (R.). — Oxygénation rapide de l'acide nitreux provoquée par l'acide ascorbique. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, pp. 411-412 (1938).

590. Lepehne (G.). — Behandlung der Hypertonie mit intravenöser Natriumnitrosum-injektion. *Deut. Med. Woch.*, **50**, p. 1101 (1924).

591. Le Roy (G. A.). — Sur un nouveau mode de préparation des nitrites alcalins. *C. R.*, **108**, pp. 1251-1252 (1889).

592. Letts (E. A.) et Rea (F. W.). — Fresenius' Method for Estimating Small quantities of Nitrites and its sensitiveness compared with the m-Phénylènediamine Reaction. *Analyst.*, **39**, pp. 350-352 (1914).

593. Letts (E. A.) et Rea (F. W.). — An extremely delicate colorimetric method for detecting and estimating nitrates and nitrites. *Journ. Chem. Soc.*, **105**, p. 1157 (1914).

594. Levy (J.). — Essais et dosages physiologiques des substances médicamenteuses. *Masson, éditeur, Paris* (1930).

595. Lewin (L.). — Ein Beitrag zur Kenntnis der Blutgifte. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **25**, pp. 306-325 (1889).

596. Lewin (L.). — Sur une substance colorante verte extraite du sang des animaux empoisonnés par la phénylhydrazine. *C. R.*, **133**, pp. 599-601 (1901).

597. Lewin (L.) et Pouchet (G.). — Traité de Toxicologie. *O. Doin, éditeur, Paris* (1903).

598. Lewis (W. L.), Vose (R. S.) et Lory (C. D.). — Use of sodium nitrite in curing meats. *Ind. Eng. Chem.*, **17**, pp. 1234-1245 (1925).

599. Lieb (C. C.) et Mc Worther (J. E.). — Action of drugs on the isolated gallbladder. *Journ. of Pharmacology*, **7**, pp. 83-98 (1916).

600. Liebecq (Cl.). — Propriétés spectrophotométriques de la pseudo-hémoglobine de Barkan. *Arch. int. physiol.*, **53**, pp. 104-116 (1941).

601. Liebecq (Cl.). — Le spectre visible de la pseudo-méthémoglobine, de la pseudo-hémoglobine réduite et de la pseudo-carboxyhémoglobine. *Acta Biol. belge*, **2**, pp. 85-87 (1942).

602. Liebhafsky (H. A.) et Winslow (E. H.). — Spectrophotometric determination of nitrite and of nitric oxide in furnace atmospheres. *Ind. and Eng. Chem. Anal.*, II, pp. 181-190 (1939).

603. Lipschitz (W.). — Mechanismus der Giftpirkung aromatischer Nitroverbindungen, zugleich ein Beitrag zum Atmungsproblem tierischer und pflanzlicher Zellen. *Zeitschr. physiol. Chem.*, **109**, pp. 189-258 (1920).

604. Lipschitz (W.) et Weber (J.). — Ueber Methämoglobin. *Zeitschr. physiol. Chem.*, **132**, pp. 251-274 (1924).

605. Loeb (O.). — Ueber die Beeinflussung des Koronarkreislaufs durch einige Gifte. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **51**, pp. 63-83 (1904).

606. Loew (O.). — Bildung von Salpetrigsäure und Ammoniak aus freiem Stickstoff. *Ber.*, **23**, pp. 1443-1447 (1890).

607. Loew (O.). — Ein natürliches System der Giftwirkungen. *Munchen*, 1893.

608. Loewenstein (W.). — Ueber die Nitritreaktion im Harne. *Wien. Klin. Woch.*, **37**, pp. 142-143 (1924).

609. Loewenthal (J.). — Ueber die Unbrauchbarkeit des Bleihyperoxyds zu quantitativen Bestimmungen. *Zeitschr. anal. Chem.*, **3**, pp. 176-177 (1864).

610. Lohr (H.). — Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Lunge. *Z. ges. exp. Med.*, **39**, pp. 67-130 (1924).

611. Lombard (M.). — Sur les corps colorés produits dans la réaction de Grandval et Lajoux. *Bull. Soc. Chim.* (4), **5**, pp. 1092-1096 (1908).

612. Lombard (M.). — Une méthode pratique de dosage des nitrites dans les eaux potables. *Bull. Soc. Chim.* (4), **13**, pp. 304-309 (1913).

613. Lombard (M.). — De l'action de l'acide nitreux sur les iodures en présence d'oxygène. *Bull. Soc. Chim.* (1), **31**, p. 161 (1922).

614. Lombard (M.) et Lafore (J.). — Remarques sur le dosage des nitrates par la méthode de Grandval et Lajoux. *Bull. Soc. Chim.* (4), **5**, pp. 321-323 (1908).

615. Longi (A). — Il solfato di paratoluidina quale reattivo dell'acido nitrico. *Gazz. Chim. Ital.*, **13**, pp. 465-468 (1883).

616. Longi (A.). — Ricerca dell'acido nitrico in presenza di altri acidi che possono mascherare le sue reazioni. *Gazz. Chim. Ital.*, **13**, pp. 468-469 (1883).

617. Longi (A.). — Determinazione degli acidi nitroso e nitrico soli o in mescolanza. *Gazz. Chim. Ital.*, **13**, pp. 469-479 (1883).

618. Longi (A.). — Metodo di determinazione volumetrica dell acido nitrico. *Gazz. Chim. Ital.*, **13**, pp. 482-485 (1883).

619. Longi (A.). — Das schwefelsäure Paratoluidin als Reagens auf Salpetersäure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **23**, pp. 350-352 (1884).

620. Lorenz (N. von). — Ueber die Einwirkung von metallischen Blei auf wässerige Bleinitratlösungen. *Monatshefte f. Chem.*, **2**, p. 815 (1882).

621. Love (G. R.), Mc Guignan (M.) et Wiley. — The action of nitrites upon pulmonary circulation. Sodium and amyl nitrite. *Journ. lab. and clin. Med.*, **10**, pp. 885-891 (1925).

622. Lunge (G.). — Zur Bestimmung der salpetrigen und Salpetersäure. *Ber.*, **10** (1), pp. 1073-1079 (1877).

623. Lunge (G.). — Handbuch der Soda-Industrie, 2 *vol. Berlin.* (1883).

624. Lunge (G.). — Taschenbuch für die Soda-Fabrication. *Berlin* (1883).

625. Lunge (G.). — Ueber eine Verbesserte Form des Nitrometers. *Ber.*, **21**, pp. 376-378 (1888).

626. Lunge (G.). — Zur Nachweisung von kleinen Mengen von salpetriger Säure. *Zeitschr. angew. Chem.*, **2**, pp. 666-667 (1889).

627. Lunge (G.). — Nachweis der Salpetrigen Säure. *Zeitschr. angew. Chem.*, **3**, p. 139 (1890).

628. Lunge (G.). — Das gasvolumeter, ein apparat zur ersparung aller reductionsrechnungen bei ablesungen von gasvolumen. *Ber.*, **23**, pp. 440-449 (1890).

629. Lunge (G.) — Ueber die Salpetrigsäurespannung der nitrosen Schwefelsäure. *Zeitschr. angew. Chem.*, **4**, pp. 37-43 (1891).

630. Lunge (G.). — Ueber die Bestimmung der salpetrigen Säure im Natriumnitrit. *Zeitschr. angew. Chem.*, **4**, pp. 629-634 (1891).

631. Lunge (G.). — Zur Analyse von Nitriten. *Zeitschr. angew. Chem.*, **12**, p. 369 (1899).

632. Lunge (G.). — Chemisch-technische Untersuchungsmethoden. *Springer*, Berlin (1899).

633. Lunge (G.). — Ueber die angebliche Reaktion von Brucin auf salpetrige Säure. *Zeitschr. f. angew. Chem.*, **15**, pp. 1-3 (1902).

634. Lunge (G.). — Ueber die Brucinreaktion auf salpetrige und Salpetersäure. *Zeitschr. f. angew. Chem.*, **15**, pp. 241-242 (1902).

635. Lunge (G.). — Zur Analyse des Natriumnitrites. *Chem. Ztg.*, **28**, pp. 501-502 (1904).

636. Lunge (G.). — Zur Bestimmung der salpetrigen Säure bei Wasseranalysen. *Zeitschr. f. angew. Chem.*, **19**, p. 283 (1906).

637. Lunge (G.) et Lwoff (A.). — Nachweisung und Bestimmung sehr kleiner Mengen von Stickstoffsäuren. *Zeitschr. f. angew. Chem.*, **7**, pp. 345-350 (1894).

638. Lunge (G.) et Weintraub (E.). — Ueber das Verhalten der Untersalpetersäure zu Schwefelsäure und Salpetersäure. *Zeitschr. angew. Chem.*, **12**, pp. 393-402 et 417-424 (1899).

M

639. Mc Dowall (R. J. S.). — The action of amylnitrite on the pulmonary circulation. *Quart. Journ. exp. Phys.*, **13**, pp. 105-114 (1933).

640. Mc Ellroy (W. S.). — A method for the determination of Methemoglobin and Hemoglobin in blood. *Journ. of biol. Chem.*, **42**, pp. 297-300 (1920).

641. Mc Kessar Davidson (A. M.) et Reade (Th. H.). — The action of Nitrous acid on dimethylaniline-p-sulphonic Acid in sulphuric acid. *Journ. of Chem. Soc.* (*Trans.*), II, pp. 1701-1703 (1939).

642. Mc Nally (W. D.). — Toxicology. *Industrial Medicin*, Chicago (1937).

643. Mc Quiddy (E. L.), La Towsky (L. W.), Tollman (J. P.) et Finlayson (A. I.). — Toxicologie de l'acide azotique. Effets physiologiques et symptomatologie. *Journ. ind. Hyg. Toxic.*, **23**, pp. 134 *bis*-140 (1941).

644. Mac Quiston (T. A. C.). — Fatal Poisoning by Sodium Nitrite. *The Lancet*, II, pp. 1153-1154 (1936).

645. Mach (F.) et Sindlinger (F.). — Ueber eine Fehlerquelle bei der Bestimmung des Nitratstickstoffs nach Ulsch. *Zeitschr. anal. Chem.*, **60**, pp. 235-238 (1921).

646. Machold (K.). — Harninfektion und Nitritnachweis im Harn. *Med. Klin.*, **30**, pp. 1097-1098 (1934).

647. Macht (D. J.). — On the pharmacology of the ureter. I. Action of nitrates and nitrites. *Journ. of Pharmacology*, **9**, pp. 427-430 (1916).

648. Maderna (G.) et Cofetti (G.). — Sulla determinazione dell'acido nitroso è la sua separazione dell'acido nitrico. *Gazz. Chim. Ital.*. **37** (1), pp. 595-598 (1907).

649. Majanz (J.). — Bluttransfusion in 21 Fällen von vergiftungen, die von Methämoglobinämie gefolgt waren. *Zent. f. Chir.*, **62**, pp. 2773-2779 (1935).

650. Malinowski (M. S.). — Notiz über die Färbung der Phenole mit salpetriger Säure. *Chimitscheski Shurnal Sser. A. Schurn. obs. Chim.*, **5** (67), pp. 1297-1298 (1935), *in Chem. Zent.*, **107**, p. 2594 (1936).

651. Malmejac (J.). — Les régulations vasculaires locales. *Ann. de Physiol.*, **15**, pp. 621-775 (1939).

652. Manchot (W.) et Oberhauser (P.). — Barometrische Bestimmungen. *Zeitschr. anorg. u. allg. Chem.*, **139**, pp. 40-50 (1920).

653. Manicatide (M.). — Sur deux cas d'intoxication par le nitrite de sodium. *Bull. Soc. Pédiatrie Paris*, XXX, pp. 379-380 (1932).

654. Manley (C. H.). — A fatal case of sodium nitrite poisoning. *Analyst.*, **70**, p. 50 (1945).

655. Maréchal (R.). — L'action du nitrite d'amyle en inhalation chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, **112**, pp. 690-692 (1933), et *Arch. int. Pharm. et Thérap.*, **49**, p. 272 (1936).

656. Marie (C.) et Marquis (R.). — Sur les nitrososulfures de fer. *C. R.*, **122**, pp. 137-140 (1896).

657. Marie (C.) et Marquis (R.). — Action de l'acide carbonique sur les solutions d'azotite de sodium. *C. R.*, **138**, p. 367 et p. 694 (1904).

658. Marieux (L.). — Recherches sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques de la trinitrine. *Thèse Méd., Paris* (1883).

659. Marqueyrol et Muraour (H.). — Sur la réaction à la diphénylamine. Préparation de la diphénylbenzidine. *Bull. Soc. Chim.* (4), **15**, pp. 186-197 (1914).

660. Marshall (C. R.). — On the antagonistic action of digitalis and the members of the Nitrit group. *Journ. of Physiol.*, **22**, pp. 1-37 (1897).

661. Martin (E.) et Manceau (P.). — Intoxication accidentelle d'un ouvrier au cours du travail, par le Nitrite de soude pris par erreur pour du sel de cuisine. *La Médecine du Travail*, **3**, pp. 83-92 (1931).

662. Masoin (P.). — Contribution à l'étude des substances méthémoglobinisantes. *Arch. inter. Pharm. et Thérap.*, **5**, pp. 307-348 (1899).

663. Mason (E. C.). — Water excretion as influenced by Blood Pressure Response to Sodium Nitrite. *Journ. of Lab. and clin. Med.*, **9**, pp. 529-539 (1924).

664. Masuda (T.). — On the influence of various vital conditions and drugs upon the blood-vessels of the adrenal gland. A contribution to the study of suprarenals. *Acta schol. Med. Kioto*, **5**, pp. 57-74 (1922).

665. Matignon (C.) et Gire (G.). — Action de l'acide nitreux sur les indicateurs colorés. *Bull. Soc. Chim.* (4), **27**, p. 362 (1920).

666. Matignon (M. C.) et Marchal (Mlle G.). — Etude thermique du Nitrite de sodium. *Bull. Soc. Chim.* (4), **27**, p. 254 (1920).

667. Mattei et Dias-Cavaroni. — Sur l'action du nitrite de soude dans les hypertensions artérielles. *J. P. C.* (8), **4**, p. 476 (1926).

668. Matthes (K.) et Gross (F.). — Ueber den Nachweis von Methämoglobin und Cyanmethämoglobin im strömenden Blut. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **191**, pp. 706-714 (1939).

669. Mayer (R. L.). — Der Mechanismus der Chloratwirkung. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **95**, pp. 351-377 (1922).

670. Mayer (R. M.). — Ueber das spektrale Verhalten des Methämoglobins. *Naturwiss.*, **23**, p. 180 (1935).

671. Mayer (R. M.). — Bemerkenswerte Methämoglobineigenschaften. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.*, **25**, pp. 112-123 (1935).

672. Mayer (S.) et Friedrich (J. J.). — Ueber einige physiologische Wirkungen des Amylnitrit. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **5**, pp. 55-85 (1876).

673. Maze (P.). — Recherches sur la présence de l'acide nitreux dans le jus des végétaux supérieurs. *C. R.*, **155**, pp. 781-783 (1912).

674. Meier (R.). — Studien über Methämoglobinbildung. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **100**, pp. 127-136 (1923) et **108**, pp. 280-294 (1925).

675. Meier (R.). — Studien über Methämoglobinbildung. VII. Nitrit. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **110**, pp. 241-264 (1925).

676. Meisenheimer (J.) et Heim (F.). — Zur Bestimmung der salpeter und salpetrigen Säure. *Ber.*, **38**, pp. 3834 et 4136 (1905).

677. Meldola (R.). — Researches of Secondary and Tertiary Azo-Compounds. *Journ. Chem. Soc.* (*Trans.*), **45**, p. 108 (1884).

678. Meldola (R.). — The Action of nitrous acid on 1-α-amido-2-β-naphtol. *Chem. News*, **67**, p. 366 (1892).

679. Meldola (R.) et Morgan (G. T.). — Researches on the Constitution of Azo-and Diazo-derivatives. V. Componds of the Naphtalène-β-series continued. *Journ. Chem. Soc.* (*Trans.*), **5**, pp. 114-126 (1889).

680. Mellin (G.). — Ueber die Einwirkung einiger Gifte auf den kleinen Kreislauf. *Skand. Arch. f. Physiol.*, **15**, pp. 147-208 (1904).

681. Melville (K. J.). — Concerning the influence of coronary dilator agents (histamine and nitrites) upon the blood pressure response to pituitary extract. *Arch. Int. Pharm. Thér.*, **44**, pp. 308-315 (1933).

682. Melville (K. J.). — Direct observations of the influence of various coronary dilator agents upon coronary constrictor produced by pituitary extract. *Arch. Int. Pharm. Thér.*, **44**, pp. 316-327 (1933).

683. Mendenhall (W. L.). — Studies of autonomic thresholds. *Am. Journ. Physiol.*, **36**, pp. 57-63 (1914).

684. Mennicke (H.). — Zum Nachweis von salpetriger Säure im Wasser mit Amido--naphtol-K-säure nach H. Erdmann. *Zeitsch. f. angew. Chem.*, **13**, pp. 235-236 (1900).

685. Mennicke (H.). — Kritische Studien über die Wichtigsten Reagenzien zum Nachweis der salpetrigen Säure im Wasser. *Zeitschr. f. angew. Chem.*, **13**, pp. 711-719 (1900).

686. Menzies (J. A.). — On Methaemoglobin. *Journ. of Physiol.*, **17**, pp. 402-414 (1895).

687. Merz (V.) et Weith (W.). — Correspondenzen. *Ber.*, **5**, pp. 283-287 (1872).

688. Meunier (L.). — Action de l'acide carbonique sur la solution d'azotite de sodium. *C. R.*, **138**, p. 502 (1904).

689. Meusel (E.). — Akademie Sitzung vom 27 september. *Ber.*, **8**, p. 1356 (1875).

690. Meyer (F.). — Ueber die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf die Coronargefässe des lebenden Tieres. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, pp. 223-257 (1912).

691. Meyer (J.). — Contribution à l'étude du mode d'action des nitrites. *Arch. mal. du cœur*, **19**, pp. 615-624 (1926).

692. Meyer (V.). — Ueber die Nitroverbindungen der Fettreihe. *Ann. Chem. Pharm. Lieb.*, **171**, pp. 1-57 (1874).

693. Meyer (V.). — Einfürhung Stickstoffhaltiger Radicale in Fettkörper. Einwirkung von salpetriger Säure auf Acetessigäther. *Ber.*, **10**, pp. 2076-2078 (1877).

694. Meyer (W.). — Die Auswirkung von Vergiftungen beim Arbeiten mit aromatischen Nitroverbindungen und Salpetersäureestern auf die Zusammensetzung des Harns. Beiträge zur Harnanalyse. *Süddtsch. Apotheker Ztg.*, **81**, pp. 215-216 (1941).

695. Meyerfeld (J.). — Pyrogallol dimethyläther, ein empfindliche Reagens auf Chromsäure, Eisenoxydsalze und salpetrige Säure. *Chem. Ztg.*, **34**, p. 948 (1910).

696. Meyerhof (O.). — Untersuchungen über den Atmungsvorgang nitrifizierender Bakterien. I. Die Atmungdes Nitratbildners. *Pflüg. Arch. f. d. Ges. Physiol.*, **164**, pp. 353-427 (1916).

697. Meyerhoff (O.). — Untersuchungen über den Atmungsvorgang nitrifizierender Bakterien. II. Beeinflussung der Atmung des Nitratbildners durch chemische substanzen. *Pflüg. Arch. f. d. Ges. Physiol.*, **165**, pp. 229-284 (1916).

698. Michel (H. O.) et Harris (J. S.). — The colouring matters of blood. Properties and quantitative estimation by spectrophotometric methods. *Journ. of Lab. and clin. Med.*, **25**, pp. 445-463 (1940).

699. Migray (E. von). — Bestimmung der salpetrigen Säure. *Chem. Ztg.*, **57**, p. 48 (1933).

700. Migray (E. von). — Nachweis kleiner Mengen salpetriger säure mit Indigosolen. *Chem. Ztg.*, **57**, p. 94 (1933).

701. Milanesi (E.). — Valeur antidotique de l'hyposulfite de soude et du soufre colloïdal dans l'intoxication par le cyanogène. *Arch. Int. Pharm. Thér.*, **32**, pp. 156-172 (1926).

702. Miller (E. H.). — Detection and Estimation of small Quantities of Nitrous Acid. *Analyst*, **37**, p. 345 (1912).

703. Millon (E.). — Mémoire sur le microdosage de l'urée. *C. R.*, **26**, p. 119 (1848).

704. Miyamoto (S.). — Reducing Action of Ferrous Hydroxide. *Journ. Chem. Soc. (Japan)*, **43**, pp. 397-438 (1922).

705. Mladoveanu (C.) et Gheorghiu (P.). — Le Nitrite de soude comme antidote dans l'empoisonnement expérimental par le cyanure de potassium. *C. R. Soc. Biol.*, **102**, pp. 164-166 (1929).

706. Mladoveanu (C.), Vasilco (O.) et Gheorghiu (P.). — Das Methämoglobin bei vergiftungen mit Kaliumcyanid. *Bull. Acad. Méd., Roumanie*, **4** (2), pp. 527-529 (1937).

707. Molitoris (H). — Ueber Nitritvergiftung. *Viertelheft. gen. Méd.* XIII (1912), d'après Martin et Manceau [**661**].

708. Monod et Morel. — Précis de technique chimique, p. 585. *O. Doin, éditeur, Paris* (1909).

709. Morat (J. P.) et Doyon (M.). — Traité de physiologie. 5 *vol., Masson et Cie, éditeurs, Paris* (1937).

710. Morhardt (P. E.). — Poisons et Médicaments méthémoglobinisants. Le traitement de la méthémoglobinémie et de certaines anoxémies. *Presse Médicale*, XXX, pp. 400-401 (1942).

711. Morisque (P.). — Contribution à l'étude des anoxémies. *Thèse Doct. Pharm., Toulouse* (1944).

712. Morrison (D. B.) et Hisey (A.). — The carbon menoxide capacity, iron and total nitrogen of dog hemoglobin. *Journ. of biol. Chem.*, **109**, pp. 233-240 (1935).

713. Mosler. — Recherches sur le passage de différentes substances du sang dans la bile. *Arch. f. Path. u. Phys.*, XIII n° 1 (1859), *in Journ. Chim. Méd.* (4), **6**, pp. 606-607 (1860).

714. Muller (J.). — Vergiftung durch nitrose Gase. *München. med. Woch.*, **72**, p. 1860 (1925).

715. Muller (A.). — Zur Natur der « Grünen » Farbreaktion des Harnes mit para-dimethyl-aminobenzaldehyd und die Bestimmung des Bilirubins und der Nitrite. *Klin. Woch.*, **17**, pp. 564-566 (1938).

716. Munro (J. H. M.). — The formation and Destruction of Nitrates and Nitrites in artificial Solutions and in River and Well Waters. *Chem. News*, **53**, pp. 307-308 (1886).

717. Munro (J. M. H.). — Formation of Nitrites during nitrification of ammoniacal solutions. *Chem. News*, **56**, pp. 62-64 (1887).

718. Musso (L.). — Sur quatre cas d'intoxication mortelle par le nitrite de soude. *J. P. C.* (8), **4**, pp. 345-360 (1926).

719. Myers (H. B.) et Austin (V. T.). — Nitrite toleration. *Journ. of Pharmacology*, **36**, pp. 227-231 (1929).

N

720. Nagy (E.). — Natrium nitrosum-Injektionen gegen Störungen der Gefässinnervation. *Zentr. f. inn. Med.*, **45**, pp. 69-73 (1924).

721. Neubauer (C.). — Chemische Analyse organischer Körper. *Zeitschr. anal. Chem.*, **10**, pp. 225-232 (1871).

722. Neubauer (C.). — Chemische Analyse organischer Körper. Zur Kenntniss der Reaction zwischen Harnstoff und salpetriger Säure in wässeriger Lösung. *Zeitschr. anal. Chem.*, **10**, pp. 226-229 (1871).

723. Neumann (G.). — Eine neue Methode zur Entwicklung von Salzsäure, Ammoniakgas und Stickstoff mit Hülfe constant wirkender Gasentwicklungsapparate, *Journ. f. prak. Chem.* (2), **37**, pp. 342-344 (1888).

724. Nicholson (Ed.). — The Estimation of Nitrites in Water. *Chem. News*, **32**, p. 163 (1875).

725. Nicloux (M.). — Coefficient d'empoisonnement dans l'intoxication mortelle oxycarbonique. *Bull. Mus. Hist. Nat.*, pp. 332-337 (1912).

726. Nicloux (M.). — Sur les combinaisons de l'hémoglobine avec les gaz : oxygène, oxyde de carbone, mélange de ces deux gaz. Nature de ces combinaisons et discussion sur les réactions d'équilibre qui leur donnent naissance. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **1**, pp. 114-148 (1919).

727. Nicloux (M.) et Fontes (G.). — Sur quelques modes de formation de la méthémoglobine et sur son dosage. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **6**, pp. 728-741 (1924).

728. Nicloux (M.) et Roche (J.). — Dosage de l'oxygène dans le sang. *C. R. Soc. Biol.*, **92**, pp. 1393-1396 (1925).

729. Nolf (P.). — Procédé nouveau applicable à l'étude des substances d'action vasomotrice et à la détermination de la durée totale de la circulation. *Bull. Acad. Roy. Belgique*, p. 895 (1902).

730. Novelli. — Una nueva reacciòn coloreada de los nitritos con la resorcina. Influencia de las sales de vanadio. *Anales Asoc. Quim. Argent.*, **13**, pp. 13-22 (1925).

731. Nylander. — Bildung und Eigenschaften der Untersalpetersäure. *Jahresber. Chem.*, **19**, p. 141 (1868), et *Zeitschr. f. Chem.*, p. 66 (1866).

O

732. Ogier (J.) et Kohn-Abrest (E.). — Traité de Chimie toxicologique, 2e *édition*, 2 *vol. G. Doin, Paris* (1924.).

733. Ollivier. — Observation d'empoisonnement par le sous-nitrate de bismuth, recueillie par le docteur Kerner, de Wenisperg. *Journ. Chim. Méd.*, VI, p. 522 (1830).

734. Oltman (Th. V.) et Crandall (L. A.). — The acute toxicity of glyceryl trinitrate and sodium nitrite in rabbits. *Journ. of Pharmacol.*, **41**, pp. 127-137 (1931).

735. Omelianski (W.). — Ueber die Nitrifikation des organischen Stickstoffs. *Centr. f. Bakter. u. Parasitenk.*, II, **5**, pp. 473-490 (1899).

736. Openchowski (Th.). — Das Verhalten des kleinen Kreislaufs gegenüber einigen pharmakologischen Argentien besonders gegen die Digitalisgruppe. *Zeitschr. f. klin. Med.*, **16**, pp. 201-221 (1889).

737. Oppenheimer (C.). — Handbuch der Biochemie. *G. Fischer, Iéna* (1910).

738. Orfila. — Eléments de chimie appliquée à la médecine et aux arts (3 vol)., 6e *édition*, t. I, pp. 310 et 565 (1835).

739. Orfila. — Leçons de Médecine légale. 3 vol., 2e *édition. Béchet, Paris* (1828).

740. Orfila. — D'un moyen proposé par M. Just Liébig pour découvrir de très petites quantités d'acide nitrique. *Journ. Chim. Méd.*, **4**, p. 410 (1828).

741. Orloff (E.). — Analyse von Nitriten. *Techniceski Sbornik*, p. 29 (1899), *in Chem. Centr.*, **70**, (1), p. 805 (1899).

742. Orlow. — La coloration des saucisses et des jambons. *Revue Intern. Falsif.*, **16**, (1), pp. 36-38 (1903).

743. Oswald (M.). — Recherches sur les azotites. *Ann. Chim.* (9), **1**, pp. 32-112 (1914).

744. Otto (J. G.). — Studien Ueber das Methämoglobin. *Pfluger's Arch.*, **31**, pp. 245-267 (1883).

P

745. Padberg (L. R.) et Martin (Th.). — Three fatal cases of sodium nitrite poisoning. *Journ. Am. Med. Ass.*, **113**, p. 1733 (1939).

746. Paget (M.). — A propos de la détermination et de la valeur du rapport chloré érythroplasmatique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **19**, pp. 787-799 (1937).

747. Pal (J.). — Ueber toxische Reaktionen der Koronar-arterien und Bronchien. *Deut. Med. Woch.*, **38**, pp. 5-7 (1912).

748. Palmer (A.). — Fatal poisoning by sodium nitrite. *The medical Journal of Australia*, pp. 113-114 (22 juillet 1933).

749. Pandalai (M.). — Biochemie der Nitritbildung. *Biochem. Z.*, **299**, pp. 406-415 (1938).

750. Pandalai (M.) et Rao (G.). — Vergleich der Methoden Zur quantitativen Bestimmung von Nitriten und eine Schnellmethode zur Bestimmung geringer Mengen von Nitriten. *Journ. f. Prakt. Chem.* (*N. F.*), **140**, pp. 240-246 (1934).

751. Pascal (P.). — Acide azoteux. *Traité de Chimie minérale*, III, pp. 180-196. *Masson et C^ie^, éditeurs, Paris* (1932).

752. Paton (J. P. J.) et Eaton (J. C.). — Sulphaemoglobinemia and Methaemoglobinemia following administration of beta-amino-benzene sulphonamide. *The Lancet*, I, p. 1159 (1937).

753. Patty et Petty. — Nitrite field method for the determination of oxydes of nitrogen (except N_2O and N_2O_5). *Journ. industr. Hyg.*, **25**, pp. 361-366 (1943).

754. Paul (Ch.), Coste (F.), Peyre (E.) et Truffert (L.). — Sur une série d'intoxications par le nitrite de sodium. *Ann. Méd. Lég.*, **22**, n^os^ 7-8, pp. 161-166 (1942).

755. Pavelka (P.). — Ueber eine sehr empfindliche Reaktionen mit apomorphin. *Mikrochem. f. Friedrich Emich*, **8**, pp. 46-52 (1930).

756. Pearce (H. S.). — Ueber einen Fall von Vergiftung durch Einatmung von Untersalpetersäuredämpfen. *Zeitschr. angew. Chem.*, **12**, p. 180 (1899).

757. Pearson (J. G.). — *Ind. Engng. Chem. Anal. Edit.*, **8**, p. 99 (1936), d'après Bureau [**140**].

758. Péligot. — Recherches sur les sels de plomb formés par les acides de l'azote. *Ann. Chim. Phys.*, (3) **2**, p. 87 (1841).

759. Péligot. — Recherches sur l'acide hypoazotique et sur l'acide azoteux. *Ann. Chim. Phys.*, (3) **2**, p. 58 (1841).

760. Pelouze (J.). — Sur un nouveau mode de dosage des nitrates et particulièrement du salpêtre. *Ann. Chim. Phys.* (3), **20**, pp. 129-143 (1847).

761. Percs (E.). — Nitritbestimmung neben Nitraten. *Ber. ung. pharmaz. Ges.*, **14**, pp. 30-31 (1938).

762. Perrier (L.). — Le Nitrite de soude en injections chez les hypertendus. *Th. Méd., Paris* (1927).

763. Pesez (M.).— Sur la réaction de l'azote nitreux dite « de Griess ». *Ann. Chim. anal.*, **24**, pp. 66-67 (1919).

764. Pesez (M.). — Nouvelle réaction des alcaloïdes de l'opium et application à la recherche de certains oxydants. *Bull. Soc. Chim.*, **3**, pp. 675-676 (1936).

765. Pesez (M.). — L'analyse des eaux potable : nouvelle gamme stable pour le dosage des nitrites. *J. P. C.* (9), **2**, pp. 125-127 (1942).

766. Peters (J. P.) et Van Slyke (D. D.). — Quantitative clinical Chemistry, 2 *vol.*, *Baillère, Tindall and Cox, London* (1932).

767. Petersen (C.). — Studien über Methämoglobinbildung. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **198**, pp. 675-682 (1941).

768. Peterson, Strangeways et Jordan. — The taking of blood for haemoglobin estimation. *Journ. of Physiol.*, **99**, p. 102 (1943); *Proc. Physiol. Soc.*, p. 5 (1943).

769. Petitjean (G.). — Action de quelques médicaments vasomoteurs (nitrite d'amyle, adrénaline, ergot de seigle) sur la circulation pulmonaire. Application au traitement des hémoptysies. *Journ. Physiol. Path. gén.*, **10**, pp. 403-414 (1908).

770. Petzetakis (M.). — Action pharmacodynamique et applications thérapeutiques du nitrite de soude en injection intraveineuse. *C. R. Soc. Biol.*, **91**, pp. 1387-1389 (1924).

771. Phelps (I. K.). — A determination of nitrites in absence of air. *Chem. News*, **90**, pp. 114-115 (1904).

772. Pic (A.) et Petitjean (G.). — Effets comparés du nitrite d'amyle sur la grande et la petite circulation. *C. R. Soc. Biol.*, **58**, pp. 131-132 (1906).

773. Piccini (A.). — Ricerca dell'acido nitrico in présenza dell'acido nitroso. *Gazz. Chim. Ital.*, **9**, pp. 395-396 (1879).

774. Piccini (A.). — Separazione e determinazione dell'acido nitrico e nitroso. *Gazz. Chim. Ital.*, **11**, pp. 267-274 (1881).

775. Pichard (P.). — Quelques réactions colorées de la brucine. Recherche de l'azote nitreux en présence des sulfites. *C. R.*, **123**, p. 590 (1896).

776. Pick (F.). — Ueber Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefässweite ändernde Mittel. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **42**, pp. 399-452 (1899).

777. Pick (R.). — Zur physiologischen und therapeutischen Würdigung des Amylnitrits. *D. Arch. klin. Med.*, **17**, pp. 127-147 (1876).

778. Piedelièvre (R.) et Derobert (L.). — Intoxication par le chlorate de soude. *Ann. Med. lég.*, **24**, nos 9-12, p. 158 (1944).

779. Pieters (H. A. J.) et Mannens (M. I.). — Bestimmung der Salpetersäure und der salpetrigen Säure in konzentrierter Schwefelsäure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **82**, p. 218 (1930).

780. Pilcher (J. D.) et Sollmann (T.). — Studies on the vasomotor centre. I. The effects of the nitrite group (sodium nitrite, amyl nitrite, trinitrine) . *Journ. of Pharmacology*, **6**, pp. 323-330 (1915).

781. Plugge (P. C.). — Zum Nachweis und zur Bestimmung der salpetrigen Säure in naturlichen Gewässern und anderen sehr verdünnten Losungen derselben. *Zeitsch. anal. Chem.*, **14**, pp. 130-142 (1875).

782. Plumier (L.). — Action de la trinitrine et du nitrite d'amyle sur la circulation cardio-pulmonaire. *Journ. Physiol. Path. gén.*, **7**, pp. 484-496 (1905).

783. Plumier (L.). — Action du nitrite d'amyle sur la circulation pulmonaire. *C. R. Soc. Biol.*, **58**, p. 282 (1906).

784. Poletti. — Tratamiento de los transtornos de la conductibilidad y de la excitabilidad miocardica por el nitrito de sodio endovenoso. *Rev. Ass. Med. Argent.*, **50**, pp. 867-873 (1936).

785. Polonovski (M.). — Eléments de Biochimie médicale. *Masson et Cie, éditeurs, Paris* (1941).

786. Pool (J. F.). — Eine neue Methode zur Bestimmung von Salpetersäure. *Nederl. Tijdschr. Pharm.*, **11**, pp. 171-174 (1898).

787. Popper (L.) et Weiss (S.). — Ueber eine einfache Nitritreaktion im Harn. *Wien. Klin. Woch.*, **41**, pp. 1081-1082 (1928).

788. Porai-Koschitz (H. E.) et Tscherwinskaja (L. W.). — Ueber die Anwendung von Azofarbstoffen mit einem Diphenylaminrest als Indicatoren auf salpetrige Säure. *Anilinokrassot. Promysh.*, **3**, pp. 339-351 (1933), *in Chem. Zent.*, **105** pp. 3990-3991 (1934).

789. Porter (W. T.). — The effect of uniform afferent impulses upon the blood pressure at different levels. *Am. Journ. Physiol.*, **20**, pp. 398-405 (1907).

790. Porter (W. T.) et Pratt (F. H.). — The Reactions of peripheral vasomotors areas. *Proc. Am. Physiol. Soc.*, 1907. *in Am. Journ. Physiol.*, **21**, p. xvi (1908).

791. Pouget (I.). — Dosage des nitrites et des nitrates par l'acide phénylsulfonique. *Bull. Soc. Chim.* (4), **7**, pp. 449-452 (1909).

792. Prescher (J.). — Ueber den Nachweis salpetrigsäurer Salze in Fleisch, Wurst, Lake. *Pharm. Zentralhalle*, **61**, pp. 63-65 (1920).

793. Preusse (C.) et Tiemann (F.). — Ueber Bestimmungen der salpetrigen Säure. *Ber.*, **11**, pp. 627-637 (1878).

794. Prevot (A.). — Un anaérobie strict réduisant les nitrates en nitrites : *Eubacterium nitrogenes* n. sp. *C. R. Soc. Biol.*, **134**, pp. 353-355 (1940).

795. Price (D. S.). — Tests for nitrates and a new one for nitrites. *Chem. Soc. Quart. Journ.*, **4**, pp. 151-153 (1851).

796. Price (D.). — Sur les réactifs des nitrates et sur un nouveau réactif des nitrites et des iodures. *Journ. de Chimie médicale* (3), **8**, pp. 20-25 (1852).

797. Primot. — Contribution à la recherche de l'acide nitreux dans les eaux. *Bull. Sc. Pharmacol.*, **19**, pp. 546-547 (1912).

798. Przibylla (C.). — Ueber tripelnitrite einiger metalle. *Zeitschr. anorg. Chem.*, **15**, pp. 419-446 (1897).

799. Pulina (Br.). — Studien über Methämoglobinbildung. XXIV. Wirkung von salpeter und salpetrigsäuresestern auf das Blut. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **200**, pp. 324-334 (1942).

Q

800. Quagliariello (G.). — Sur le spectre d'absorption de la méthémoglobine, et sur la prétendue transformation de la méthémoglobine en oxyhémoglobine sous l'action des alcalis. *Arch. Sc. biol.*, **3**, pp. 65-86 (1922).

801. Quagliariello (G.). — Sull'contenuto in ossigeno della metemoglobina. *Arch. Sc. biol.*, **5**, pp. 193-208 (1923).

802. Quartaroli (A.). — Sulla determinazione di quantità minime di nitriti e di acqua ossigenata anche coesistenti. *Gazz. chim. ital.*, **48** (1), pp. 102-111 (1918).

R

803. Rabbeno (A.). — *Arch. ital. Sc. Farm.*, **2**, p. 141 (1933).

804. Rabuteau (A.). — Recherches sur les propriétés et le mode d'élimination des azotites de sodium et de potassium. *Gaz. Hebdom.* (2), **7**, pp. 116-119 (1870).

805. Rabuteau (A.) et Bourgoin (Ed.). — Eléments de toxicologie et de médecine légale, 2e *édition. Steinheil, éditeur, Paris* (1887).

806. Raikow (P. N.). — Méthode zur gleichzeitigten Erkennung von Salpetersäure und salpetriger Säure nebeneinander und ihrer annährend quantitativen Bestimmung mittels Diphenylamine. *Oesterr. Chem. Ztg.*, **7**, pp. 557-561 (1904).

807. Rao (G. G.) et Pandalai (K. M.). — Rapide accurate determination of minute quantities of nitrite. *Analyst*, **59**, pp. 99-100 (1934).

808. Raphael (T.) et Stanton (J. M.). — The action of certain drugs on brain circulation in man. *Arch. neur. Psych.*, **2**, pp. 389-392 (1919).

809. Rappeport-Lewey (S.). — Sull'azione metemoglobinizzante del nitrito sodico. *Arch. di Farmacol. Sper. e Sci. affini*, **62**, pp. 17-36 (1936).

810. Raschig (F.). — Bestimmung der salpetrigen Säure. *Ber.*, **38**, pp. 3911-3914 (1905).

811. Raschig (F.). — Ueber die Einwirkung von Zinnchlorür auf salpetrige Säure. *Zeitsch. anorg. Chem.*, **155**, pp. 225-240 (1926).

812. Raven. — Cases of Methaemoglobinemia due to poisoning by acetanilide. *Guy's Hosp. Rep.*, **78**, pp. 275-278 (1928).

813. Ray (P. C.). — The Nitrites of the Alkali Metals and Metals of the Alkaline Earths and their Decomposition by Heat. *Journ. of Chem. Soc.* (*Trans.*), **87**, pp. 177-184 (1905).

814. Ray (P. C.) et Dhar (N.). — Equivalent Conductivity and Ionisation of Nitrites. *Journ. Chem. Soc.* (*Trans.*) **103** (1), pp. 10-18 (1913).

815. Regnier (J.). — La perméabilité cellulaire en physiologie et en pathologie générale, 1 *vol. Masson et Cie, éditeurs, Paris* (1936).

816. Regniers (P.). — Recherches pharmacodynamiques sur les actions vasculaires vasomotrice et pupillaire du calcium et du potassium. *Arch. Int. Pharm. Thér.*, **31**, pp. 303-334 (1926).

817. Reichardt (E.). — Ueber die Bestimmung der Salpetersäure nach Schlösing. *Zeitschr. anal. Chem.*, **9**, pp. 24-30 (1870).

818. Reichsgesundheitsamte. — Anweisung zur chemischen Untersuchung von Fleisch auf salpetrigsäure Salze. *Z. f. öffentl. Ch.*, **24**, pp. 274-276 (1918).

819. Rein (H.). — Die Thermostromuhr. Ein Verfahren zur fortlaufenden Messung der mittleren absoluten Durchflussmenge in uneröffneten Gefässen in situ. *Z. f. Biol.*, **87**, pp. 394-418 (1928).

820. Rein (H.). — Vasomotorische Regulationen. *Ergebn. d. Physiol.* **32**, pp. 31-35 (1931).

821. Rein (H.). — Beitrag zur Bestimmung des Nitrits, vor allem in Konservensalzen. *Angew. Chem.*, **48**, pp. 139 *bis*-140 (1935).

822. Remy (E.) et Klupfer (R.). — Ueber die bakteriellen Eiweiszabbau in der Mundhöhlhe unter besonderer Berücksichtigung der Nitritbildung. *Ztschr. f. d. ges. exp. Medezin.*, **38**, pp. 102-112 (1923).

823. Richardson (B. W.). — On the physiological properties of the nitrite of amyle. *Medical Times*, pp. 334-335, sept. 1863.

824. Richaud (A.). — Précis de Thérapeutique, p. 394. *Masson, éditeur, Paris* (1919).

825. Richaud (A.) et Hazard (R.). — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie, 8e *édition*, 1 *vol.*, 1357 *pages. Masson et Cie, éditeurs, Paris* (1943).

826. Richter, cité par Tromsdorff, [**963**] p. 358.

827. Riedel (H.). — Studien über Methämoglobinbildung. XII. Harn. *Arch. f. exp. Path. Pharmak.*, **191**, pp. 609-614 (1939).

828. Riegler (E.). — Eine empfindliche, einefache reaktion auf salpetrige säure. *Zeitschr. f. anal. Chem.*, **35**, pp. 677-678 (1896).

829. Riegler (E.). — Nachweis der Nitrite in der Milch ohne vorherige Ausfällung der Eiweiszskörper. *Pharm. Zent.-H.*, **38** p. 223 (1897).

830. Riegler (E.). — Colorimetrische Bestimmung kleiner Mengen von salpetriger säure. *Zeitschr. f. anal. Chem.*, **36**, pp. 306-307 (1897).

831. Riegler (E.). — Ueber eine sehr empfindliche reaktion auf nitrite wie auch über die quantitative Bestimmung dorselben auf colorimetrischen Wege. *Zeitschr. f. anal. Chem.*, **36**, pp. 377-378 (1897).

832. Riegler (E.). — Eine neue gasvolumetriche Bestimmung der salpetrigen säure, wie auch anderer durch Wasserstoffsuperoxyd oxydirbarer Körper. *Zeitschr. f. anal. Chem.*, **36**, pp. 665-668 (1897).

833. Ringer (S.) et Murrel (W.). — On Nitrite of sodium as a toxic agent. *The Lancet*, II, pp. 766-767 et p. 880 (1883).

834. Ritvo (M.) et Mc Donald (E. J.). — Value of Nitrites in cardiospasm. *Am. Journ. Roentg.*, **43**, pp. 500-508 (1940).

835. Roaf (H. E.) et Smart (W. A. M.). — The Oxygen content of methaemoglobin. *Biochem. Journ.*, **17**, p. 579 (1923).

836. Robin (L.). — Méthode de dosage des nitrites dans les eaux. *J. P. C.* (6), **7**, pp. 575-577 (1898).

837. Robinson (M. E.). — Haemoglobin and Methaemoglobin as oxydative catalysts. *Biochem. Journ*, **18**, p. 255 (1924).

838. Rochaix . — Nouveau mode de recherche de nitrite dans l'eau de boisson. *Semaine médicale*, n° 6, p. 72 (1909).

839. Roche (J.). — Contribution à la biochimie de la Méthémoglobine. *Thèse Méd., Montpellier* (1925).

840. Roche (J.). — Caractères spectraux et spécificité des Hémoglobines. *C. R.* **118**, pp. 172-174 (1935).

841. Roche (J.). — Essai sur la biochimie générale et comparée des pigments respiratoires, *Thèse. Doct. Sc. Lyon*, n° 123 (1936).

842. Roche (J.) et Combette (R.). — Etat physique de la globine et poids moléculaire de la Méthémoglobine obtenue par combinaison de protohématine à la globine. *C. R.*, **204**, pp. 70-72 (1937).

843. Roche, Derrien et Moutte. — Solubilité dans les solutions salines concentrées et caractères spécifiques des hémoglobines sanguines. *Travaux des Membres de la Soc. Chim. Biol.*, **23**, pp. 1114-1129 (1941).

844. Rodillon (G.). — Un nouveau réactif pratique pour la recherche des nitrites dans l'eau. *J. P. C.* (7), **26**, p. 376 (1922).

845. Roe (H. E.). — Methémoglobinémia following the administration of Bismuth subnitrate. *Journ. Am. Med. Ass.*, **101**, p. 352 (1933).

846. Röhmann (F.). — Ueber Säure Harngährung. *Zeitschr. physiol. Chem.*, **5**, pp. 94-121 (1881).

847. Röhmann (F.). — Ueber die Ausscheidung von Salpetersäure and salpetriger Säure. *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, **5**, pp. 233-243 (1881).

848. Romijn (G.). — Bestimmung von Salpetriger Säure, *Chem. Ztg.*, **24**, pp. 145-146 (1900).

849. Romijn (G.). — Die colorimetrische Bestimmung der salpetrigen säure. *Pharmaceutisch Weekblad*, **51**, pp. 1576-1578 (1914).

850. Romon (J. V.). — Estudio potenciométrico de la reacción entre ferrocianuro y nitrito sodicos. *Anal. Real. Soc. Espan. Fis. Quim.*, **28**, pp. 1045-1049 (1930).

851. Ronshina (N. M.). — Drop Method for detection of nitrite ion, in presence of other anions. *Journ. russ. Phys. Chem. Soc.* **61**, pp. 897-898 (1929).

852. Rosa (A.). — Il solfato ferroso-ammonico come reattivo dell' acido nitrico. *Gazz. Chim. Ital.*, **15**, pp. 295-296 (1885).

853. Rosenthal (W.). — Thermoelektrische Untersuchungen ueber die Temperaturverteilung im Fieber. *Arch. Anat. u. Physiol.*, pp. 217-279 (1893).

854. Rost (E.), Franz (Fr.) et Heise (R.). — Beiträge zur Photographie der Blutspektra, unter Berücksichtigung der Toxicologie der Ameisensäure. *Arbb. Kais. Gesundh-Amt.*, **32**, pp. 223-304 (1909).

855. Rubel (W. M.). — Ueber die Anwendung von Acridin-farbstoffen zur Bestimmung von Nitriten. *Z. Unters. Lebensm.*, **60**, pp. 588-592 (1930).

856. Ruegg (E.). — Nitritvergiftung. *Schw. Med. Woch.*, **65**, pp. 809-810 (1935).

857. Rupp (E.). — Ueber Titrationen mit alkalischer Permanganatlösung. *Zeitschr. anal. Chem.*, **45**, p. 690 (1906).

858. Rupp (E.) et Lehmann (F.). — Ueber eine neue Bestimmungsweise für Nitrite. *Arch. der. Pharm.*, **249**, pp. 214-217 (1911).

859. Russwurm. — Zur Bestimmung der Salpetersäure in Wasser. *Pharm. Zent.-H.*, **40**, pp. 516-517 (1899).

S

860. Sabatier (P.). — Sur une réaction des composés cuivreux pouvant servir à caractériser les azotites. *C. R.*, **122**, p. 1417 (1896).

861. Péan de Saint-Gilles (M. L.). — Recherches sur les propriétés oxydantes du permanganate de potasse. Dosage de plusieurs acides minéraux. *C. R.*, **46**, p. 624 (1858).

862. Sakurai (K.). — Ueber die Rückbildung des Methämoglobins. I. Versuche in vitro. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **107**, pp. 287-315 (1925).

863. Sakurai (K.). — Ueber die Rückbildung des Methämoglobins. II. Durchblutungversuche. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **109**, pp. 198-232 (1925).

864. Saller. — Bestimmung von Methämoglobin durch Doppelbrechung. *Schweiz. med. Wschr.*, **71**, p. 119 (1941).

865. Sautier (F.). — Dosage des acides nitreux et nitrique dans un mélange de nitrite et de nitrate. Bourrey et Marquet, *Traité d'analyse chimique*, p. 324. *O. Doin, éditeur, Paris* (1908).

866. Savy (P.). — Traité de thérapeutique clinique, 3 *vol. Masson, éditeur Paris* (1936).

867. Schaeffer (G. C.). — New test for the Nitrites and Nitrates. *Am. Journ. of Sc.* (2), **12**, pp. 117-118 (1851).

868. Schaeffer (G. C.). — New Test for the Nitrites and Nitrates. *Sillmanns' Journ.* (2), **12**, pp. 117-118 (1851).

869. Scheaffer (G. C.). — On the origin of the Nitrites. *Chem. News*, **8**, pp. 55-56 (1863).

870. Schaer (E.). — Zur Frage der hygienischen Bedeutung der Nitrite im Trinkwasser. *Ber.*, **33** (1), pp. 1232-1236 (1900).

871. Schaffer (P. A.) et Hartmann (A. F.). — Methods for the determination of reducting sugars in blood, urine, milk and other solutions. *Journ. Biol. Chem.*, **45**, p. 365 (1921).

872. Schaferstein (I. J.). — Opredeleniiou Malikh Kolitchest Azotistoï i Kislot Eterifikatsionnim Metodom. *Journ. Prikladnoi Khimii*, **6**, pp. 995-997 (1934).

873. Scheele. — *Svenska Akad. Handl.*, **35**, pp. 89-177 (1774).

874. Schlesinger (H.). — Zur Klinik und Therapie des intermittierenden Hinkens. *Med. Klin.*, **17**, pp. 1507-1509 (1921).

875. Schloesing (Th.). — Sur le dosage de l'acide azotique accompagné de matières organiques. Application au tabac. *Ann. Chim. Phys.* (3), **40**, pp. 479-510 (1853), et *C. R.*, **37**. pp. 858-859 (1853).

876. Schloesing (Th.). — Sur la décomposition des nitrates pendant les fermentations. *C. R.*, **66**, pp. 237-239 (1868).

877. Schloss (K.). — Ueber die Wirkung der Nitrite auf die Durchblutung des Herzens (Versuche am Herzen in situ). *D. Arch. klin. Med.*, **111**, pp. 310-332 (1913).

878. Schmidt (E.). — Ausfürliches Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie. *Friedr. Vieweg et Sohn, Braunschweig* 1910.

879. Schmidt (F.) et Lumpp (H.). — Ueber eine neue, sehr empfindliche Farbenreaktion zum Nachweis von Salpetersäure und Nitraten. *Ber.*, **43**, p. 794 (1910).

880. Schmitz (A.). — Vergiftung durch Einathmen von rauchender Salpetersäure. *Klin. Woch.*, **21**, pp. 428-429 (1884).

881. Schoenbein (C. F.). — Ueber die Nitrification. *Journ. f. prakt. Chem.*, **84**, pp. 193-231 (1861).

882. Schoenbein (C. F.). — Ueber die empfindlichsten Reagentien auf die salpetrichte säure und nitrite. *Zeitsch. anal. Chem.*, **1**, pp. 13-15 (1862).

883. Schoenbein (C.F.). — Chemische Mittheilungen. *Journ. f. prakt. Chem.*, **86**, pp. 129-154 (1862).

884. Schoenbein (C. F.). — Ueber das Vorkommen salpetrig-und salpetersäurer Salze in der Pflanzenwelt. *Journ. f. prakt. Chem.*, **88**, pp. 460-469 (1863).

885. Schoenbein (C. F.). — Ueber ein neues höchst empfindliches Reagens auf das Wasserstoffsuperoxyd und die salpetrigsäuren Salze. *Journ. f. prakt. Chem.*, **92**, pp. 150-151 (1864).

886. Schoenbein (C. F.). — Ueber die Umwandlung der Nitrate in Nitrite durch Conferven und andere organische Gebilde. *Journ. f. prakt. Chem.*, **105**, pp. 208-214 (1868).

887. Schoene (Em.). — Ueber den Nachweis des Wasserstoffhyperoxyds in der atmosphärischen Luft und den atmosphärischen Niederschlägen. *Zeitsch. f. anal. Chem.*, **33**, pp. 137-184 (1894).

888. Scholes (A.). — Poisoning by sodium nitrite. *Analyst*, **61**, pp. 685-686 (1936).

889. Schoyen (A.). — Ueber Ammoniak und salpetrige Säure in der atmosphärischen Luft und ihre Nachweisung, sowie über das Verhalten verdünnter Ammonnitritlösungen beim Kochen. *Zeitschr. anal. Chem.*, **2**, pp. 330-337 (1863).

890. Schrader (G.). — Ueber Nitritvergiftungen. *Dts. Z. ges. gerichtl. Med.*, **32**, pp. 391-397 (1940).

891. Schrader (G.) et Gessner (O.). — Massenvergiftung durch Natriumnitrit. *Samml. Vergiftungsfalle*, **13**, pp. 101-104 (1943).

892. Schramm (A.). — Ueber die Wirkungen des Amylnitrits insbesondere bei Melancholie. *Arch. f. Psych.*, **5**, pp. 317-340 (1875).

893. Schreus (H. Th.) et Gahlen (W.). — Methämoglobinbildung durch sulfone. *Klin. Woch.*, **40**, p. 1040 (1940).

894. Schulek (E.) et Floderer (I.). — Beiträge zur iodometrischen Nitritbestimmung. *Zeitschr. anal. Chem.*, **123**, pp. 198-209 (1942).

895. Schuler (H.). — Ueber die oxydation des Hämoglobineisens durch Ferricyankalium und das Gleichgewicht der Reaktion. *Biochem. Zeitschr.*, **255**, pp. 474-488 (1932).

896. Schuller (M.). — Ueber die Einwirkung einiger Arzneimittel auf die Gehirngefässe. *Klin. Woch.*, **11**, pp. 294-296 (1874).

897. Schulmann (E.) et Marek (J.). — Recherche sur l'œdème local provoqué. Action expérimentale de l'adrénaline et du nitrite d'amyle. *C. R. Soc. Biol.*, **95**, pp. 1474-1476 (1926).

898. Schultz (C.). — Ueber die Trennung von Kali-und-Natron Salpeter. *Zeitsch. anal. Chem.*, **9**, pp. 278-279 (1870).

899. Schultz (G.). — Ueber die Bestimmung der salpetrigen Säure im Natriumnitrit. *Z. f. Farben u. Textilchemie*, I, pp. 37-39 (1901).

900. Schultz (G.). — Zur analyse des Natriumnitrits. *Z. f. Farben u. Textilchemie*, I, p. 149 (1901).

901. Schulze (E.). — Zur Salpetersäure und Stickstoffbestimmung in Pflanzenstoffen. *Zeitschr. anal. Chem.*, **6**, pp. 379-389 (1867).

902. Schulze (Fr.). — Dosage de l'acide azotique par conversion en ammoniaque. *J. P. C.* (3), **41**, pp. 94 et 173 (1862).

903. Schulze (Fr.). — Quantitativen Bestimmungen, welche auf Messung von Wasserstoffgas beruhen. *Zeitschr. anal. Chem.*, **2**, pp. 300-315 (1863).

904. Schumann. — Leitfähigkeit und Affinitätsconstante der salpetrigen Säure. *Ber.*, **33**, p. 532 (1900).

905. Schwarz (K.). — Polarographische Analysen vorschriften. *Zeitschr. anal. Chem.*, **115**, pp. 161-174 (1939).

906. Schwiegk (H.). — Der Lungenentlastungreflex. *Pflüger's Arch.*, **236**, pp. 206-219 (1935).

907. Seggel (K. A.). — Methämoglobinämie nach äthylnitritvergiftung, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, **179**, pp. 353-362 (1936).

908. Semerano (G.). — Applicazioni del metodo polarografico. *G. chim. ind. appl.*, **14**, pp. 608-614 (1932).

909. Skutil (F.). — Azorubin ein neues Reagens zum Nachweis von Nitraten und Nitriten. *Chem. Listy. Vedu Prumysl.*, **30**, pp. 74-77 (1936).

910. Sleeth et van Liere. — Effects of sodium nitrite on emptying time of normal human stomach. *Arch. int. Pharmacodyn. Thér.*, **65**, pp. 5-8 (1941).

911. Smith (F. M.). — The action of the nitrites on the coronary circulation. *Arch. int. Med.*, **28**, pp. 836-840 (1921).

912. Smith (Percy). — Nitrate and Nitrit. *Analyst*, **12**, p. 152 (1887).

913. Smith (R. G.), Mukerji (B.) et Seabury (J. H.). — Thiocyanate formation in cyanide poisoning as affected by Methylene Blue and Sodium Nitrite. *Journ. of Pharmacology*, **68**, pp. 351-364 (1940).

914. Soelger. — Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften. *Klin. Woch.*, **12**, p. 90 (1875).

915. Sollmann (F.). — A Manual of Pharmacology, 3e *édition*, *Saunders*, *London* (1926).

916. Sollmann (T.) et Pilcher (J. D.). — The response of the vasomotor Centre to depressor stimulation. *Am. Journ. Physiol.*, **30**, pp. 369-381 (1912).

917. Sommer (F.) et Pincas (H.). — Der Reaktionsmechanismus der Azoïmid-Synthese aus Hydrazin und salpetriger Säure. *Ber.*, **49**, pp. 259-277 (1916).

918. Spalteholz (W.) et Hocrein (H.). — Untersuchungen am Koronarsystem. Die anatomische und funktionnelle Beschaffei der Koronararterienwand. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **163**, pp. 333-352 (1931).

919. Spiegel (L.). — Die Bedeutung des Nitrit-Nachweises im Trinkwasser. *Ber.*, **33**, pp. 639-644 (1900).

920. Ssanin (A.). — Ueber eine neue Nitritanalyse. *Journ. russe Phys. Chem.*, **41**, pp. 791-795 (1909), *in Chem. Zent.*, **2**, p. 1773 (1909).

921. Stadie (W. C.). — A method for the determination of methemoglobin in blood. *Journ. Biol. Chem.*, **41**, n° 2, pp. 237-242 (1920).

922. Stadie (W. C.). — A mechanical shaker and other devices for use with the Van Slyke blood-gas apparatus. *Journ. Biol. Chem.*, **49**, p. 43 (1921).

923. Staub (H.) et Grassmann (W.). — Ueber die Wirkungsgrenze einiger Gifte am isolierten Säugerherzen. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **154**, pp. 317-341 (1930).

924. Sternberg (H.). — Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Schleimhaut der Luftwege. Ueber die volumschwankungen der Nasenchleimhaut infolge mecanischer, nervöser und pharmakologischer Einflüsse. *Z. Hals-Heilk.*, **12**, pp. 340-364 (1925).

925. Stieglitz (E. J.). — Therapeutic results with bismuth subnitrate in hypertensive arterial diseases. *Journ. of Pharmacol.*, **46**, pp. 343-356 (1932).

926. Stieglitz (E. J.) et Palmer (A. E.). — A colorimetric method for the determination of nitrite in blood. *Journ. of Pharmacol.*, **51**, pp. 398-410 (1934).

927. Stieglitz (E. J.) et Palmer (A. E.). — The pharmacology of the nitrite effect of bismuth subnitrate. *Journ. of Pharmacol.*, **56**, pp. 216-222 (1936).

928. Stieglitz (E. J.) et Palmer (A. E.). — The blood nitrite. *Arch. of intern. Med.*, **59**, pp. 620-630 (1937).

929. Stoff (H.). — Bemerkung zu der Arbeit von A. Zlataroff « Neue Farbenreaktion für den Nachweis von salpetriger Säure im Wasser .» *Zeitschr. anal. Chem.*, **64**, pp. 272-273 (1924).

930. Stoff (H.) et Horn (M.). — Zum Nachweis der salpetrigen Säure im Wasser mit Neutralrot. *Wasser u. Gas*, **14**, pp. 175-177 (1924).

931 Stone (I.). — A lasting reaction for detection of Nitrites. *Chemist Analyst*, **22**, pp. 10-11 (1933).

932. Stones. — Methemoglobinemia and prontylin. *New-York St. Journ. Med.*, **38**, pp. 1139-1140 (1937).

933. Strecker (W.). — Ueber die Bestimmung von Nitraten und Nitriten. *Ber.*, **51**, pp. 997-1004 (1918).

934. Strecker (W.) et Schartow (L.). — Neu Verfahren zur Bestimmung von Nitriten und Nitraten sowie von Selen. *Zeitschr. anal. Chem.*, **64**, pp. 218-224 (1924).

935. Stromberg. — Diphenylbenzidine as test for nitrates and nitrites. *Proc. Staff. Mtgs. Mayo Clin.*, **7**, pp. 254-256 (1932).

936. Strub (J.). — Spektrophotometrische Untersuchung einiger Blutfarbstoffe. *Zeitschr. f. Wiss. Photogr. Photophysik und Photochemie*, **24**, pp. 94-133 (1926).

937. Struve (H.). — Beitrag zur Bestimmung der Salpetersäure, der salpetrigen Säure und des Wasserstoffhyperoxyds mit einer Indigolösung. *Zeitschr. anal. Chem.*, **11**, pp. 25-28 (1872).

938. Supfle (K.). — Quantitative Bestimmung von Eisen, Ammoniak und salpetriger Säure im Wasser mittels des Authenrieth-Königsbergschen Colorimeters. *Arch. f. Hyg.*, **74**, pp. 176-184 (1912).

939. Szigeti. — Dosage photoélectrique de l'oxyhémoglobine et de la méthémoglobine. *Bioch. Journ.*, **34**, pp. 1460-1463 (1940).

T

940. Takada (I.). — Action of sodium nitrite upon blood vessels. *Sei-I-Kai Med. Journ.* (*Abstr.*), **56**, p. 1 (1937).

941. Tamman. — Dampftensionen von Lösungen. *Mém. Acad. imp. Petesbourg* (7), **35**, p. 38 (1887).

942. Tassilly (E.) et Savoire (R.). — Dosage spectrométrique des nitrates et des nitrites par le sulfate de diphénylamine. *C. R.*, **183**, pp. 887-888 (1926).

943. Termier. — Une nouvelle forme d'intoxication grave (nitrite de soude). Signes cliniques et constatations médico-légales. *Le Concours médical*, **65**, pp. 302-303 (1943).

944. Thevenon (L.). — Sur un procédé de recherche des nitrites. *J. P. C.* (7), **22**, p. 336 (1920).

945. Thomson. — Voir Gay-Lussac, Sur l'acide nitreux. *Ann. Chim., Phys.*, **2**, pp. 182-183 (1816).

946. Thresh (J. C.). — The Estimation of Nitrites in potable Waters. *Chem. News*, **62**, pp. 203-204 (1890).

947. Tichborne (Ch. R. C.). — On the Estimation of Nitrites in the Presence of Nitrates. *Chem. News*, **12**, pp. 147-149 (1865).

948. Tiemann (F.). — Zur Beurtheilung der Methoden zur Wasseranalyse. *Ber.*, **6**, pp. 918-929 (1873), et **6**, pp. 1034-1051 (1873).

949. Tiffeneau (M.). — Abrégé de Pharmacologie. *Vigot frères, éditeurs, Paris* (1941).

950. Tiffeneau (M.) et Broun (D.). — Influence opposée des ions H et OH sur les actions pharmacodynamiques concernant les appareils autonomes. — Renforcement des effets inhibiteurs par les ions H et des effets accélérateurs par les ions OH. Action sur le tonus intestinal. *C. R. Soc. Biol.*, **117**, pp. 1002-1004 (1934).

951. Tiffeneau (M.) et Broun (D.). — Influence opposée des ions H et OH sur les actions pharmacodynamiques concernant les appareils autonomes. Action sur le tonus utérin. *C. R. Soc. Biol.*, **119**, pp. 1380-1382 (1935).

952. Tiffeneau (M.), Levy (J.) et Broun (D.). — Influence des variations de la réserve alcaline et du *p*H sur quelques actions pharmacodynamiques centrales ou périphériques. *Arch. int. Pharm. Thér.*, **38**, pp. 463-506 (1930).

953. Tillmans (J.) et Sutthoff (W.). — Ein einfaches Verfahren zum Nachweis und zur Bestimmung von Salpetersäure und salpetriger Säure im Wasser. *Zeitschr. anal. Chem.*, **50**, pp. 473-495 (1911).

954. Tokuoka (M.). — Polarographische Untersuchungen mit der quecksilbertropfkathode. XXVII. Die Elektroreduktion und die Bestimmung von Nitraten und Nitriten. *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **4**, pp. 444-445 (1932).

955. Tokuoka (M.). — Dosage polarographique des nitrates et des nitrites. *Mem. Fac. Sc. Agric. Taihoku. Imp. Univ.*, **9**, pp. 197-275 (1936).

956. Tollman (J. P.), Latowsky (L. W.), Mc Quiddy (E. L.) et Schonberger (St.). — *Journ. ind. Hyg. Toxic.*, **23**, pp. 141 147 (1941).

957. Tournade (A.). — Sécrétion surrénale, *in Traité Physiol. normale et Path.*, **4**, 2e *édition*, pp. 1011-1168. *Masson et Cie, éditeurs, Paris* (1939).

958. Tournade (A.), Chabrol (M.) et Marchand (H.). — Les mécanismes nerveux régulateurs de la pression artérielle. I. La régulation centrale. *C. R. Soc. Biol.*, **84**, pp. 610-612 (1921).

959. Tournade (A.) et Malmejac (J.). — Diversité des actions réflexes qui déclenchent l'excitation du sinus carotidien et de son nerf. *C. R. Soc. Biol.*, **100**, pp. 708-711 (1929).

960. Tournade (A.), Malmejac (J.) et Rocchisani (L.). — De l'action du nitrite d'amyle sur le système vasomoteur « central » et « périphérique ». *C. R. Soc. Biol.*, **115**, pp. 297-299 (1934).

961. Traube (W.). — Ueber die Einwirkung des Schwefeltrioxyds auf Salze. 3. Schwefeltrioxyde und Nitrite. *Ber.*, **46**, pp. 2521-2522 (1913).

962. Treadwell (F. P.), Treadwell (W. D.) et Boll (M.). — Manuel de Chimie analytique, 2 *vol. Dunod, éditeur, Paris* (1932).

963. Trommsdorff (H.). — Untersuchungsmethoden für eine Statistik des Wassers. Bestimmung der salpetrigen Säure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **8**, pp. 358-364 (1869).

964. Ts'ao (Y. Y.) et Ko (F. M.). — New reagent for detecting nitrous acid in drinking water. *Journ. Chinese Chem. Soc.*, **5**, pp. 55-59 (1937).

965. Tschalussow (M. A.). — Die innervation der gefässe der Nassenschleimhaut. *Pfluger's Arch. f. Physiol.*, **151**, pp. 523-543 (1913).

U

966. Ulsch (K.). — Die Ueberführung der freien Salpetersäure in Ammoniak durch Wasserstoff in statu nascendi und die gasvolumetrische Bestimmung dieser säure durch Wasserstoffdeficit. *Zeitsch. f. anal. Chem.*, **30**, p. 175 (1891).

967. Urbain (W., M.) et Greenwood. — Les colorants du sang dans les salaisons. III. Variations du spectre d'absorption de la méthémoglobine entre pH 1 et 8. *Food Res.*, **5**, pp. 617-624 (1940).

V

968. Vagi (S.). — Ueber die unsicherheit der Bestimmung der salpetrigen Säure im Grundwasser nach dem Feldhaus-Kubelschen Verfahren. *Zeitschr. f. anal. Chem.*, **65**, pp. 436-438 (1925).

969. Vagi (S.). — Neue Reaktionen der Nitrate und Nitrite. *Zeitschr. f. anal. Chem.*, **66**, pp. 14-16 (1925).

970. Van Bogaert, Dallemagne et Wegria. — Recherches sur le besoin d'oxygène chronique et aigu chez le Macaccus Rhesus. Absence de lésions expérimentales des centres nerveux après intoxication par l'oxyde de carbone, le nitrite de soude et l'appauvrissement de l'air en oxygène. *Arch. int. Med. Exp.*, **13**, pp. 335-378 (1938).

971. Vanino (L.) et Schinner (A.). — Ueber die wechselwirkung zwischen formaldehyd und salpetriger Säure. *Zeitschr. f. anal. Chem.*, **52**, pp. 21-28 (1913).

972. Van Klaveren (K. H. L.). — Ueber den von V. Arnold als « neutrals Hämatin » beschrieben Farbstoff. *Zeitschr. physiol. Chem.*, **33**, pp. 293-309 (1901).

973. Van Slyke (D. D.). — Gasometric Estimation of the oxygen and Haemoglobin of Blood. *Journ. Biol. Chem.*, **33**, pp. 127-132 (1918).

974. Van Slyke (D. D.). — Determination of gases in blood by vacuum extraction and manometric measurement. III. Gasometric determination of Methaemoglobin. *Journ. Biol. Chem.*, **66**, pp. 409-414 (1925).

975. Van Slyke (D. D.). — Note on a portable form of the manometric gas apparatus. *Journ. Biol. Chem.*, **73**, pp. 121-126 (1927).

976. Van Slyke (D. D.), Hastings (A. B.), Heidelberger (M.) et Neill (J. M.). — Gas and Electrolyte Equilibria in the Blood. III. The Alkali-binding and Buffer values of Oxyhaemoglobin and reduced Haemoglobin. *Journ. Biol. Chem.*, **54**, pp. 481-506 (1922).

977. Van Slyke (D. D.) et Hiller (A.). — Gasometric determination of hemoglobin by the carbon monoxide capacity method. *Journ. Biol. Chem.*, **78**, pp. 807-819 (1928).

978. Van Slyke (D. D.) et Hiller (A.). — Gasometric determination of Methaemoglobin. *Journ. Biol. Chem.*, **84**, pp. 205-210 (1929).

979. Van Slyke (D. D.) et Sendroy (J.). — Manometric analysis of gas mixtures. I. Determination, by simple absorption, of carbon dioxide, oxygen, and nitrogen in mixtures. *Journ. Biol. Chem.*, **95**, pp. 509-529 (1932).

980. Van Slyke (D. D.) et Stadie (W. C.). — The determination of the gases of the blood. *Journ. Biol. Chem.*, **49**, pp. 1-42 (1921).

981. Vaquez (H.). — Action pharmacodynamique des nitrites alcalins. *C. R. Soc. Biol.*, **62**, p. 998 (1907).

982. Vaquez (H.). — Action pharmacodynamique et thérapeutique des nitrites. *Arch. Mal. du cœur*, pp. 3-19 (1908).

983. Varady (J.) et Szanto (G.). — Untersuchungen über die organischen säuren im Harn. *Klin. Woch.*, **19**, IX, pp. 200-203 (1940).

984. Vaubel (W.). — Die physikalischen und chemischen Methoden der quantitativen Bestimmung organischer verbindungen. *Bd.* II, p. 251, Berlin, 1902.

985. Vaubel (W.). — Zum Nachweis der salpetrigen Säure. *Chem. Ztg.*, **52**, p. 842 (1928).

986. Vaudin. — Correspondance. *Journ. Chimie Médicale*, **7**, p. 431 (1831).

987. Veley (V. H.). — The conditions of the reaction between concentrated nitric acid and metallic nitrites. *Chem. News*, **66**, p. 13 (1892).

988. Viana (C.), Cagnoli (H.) et Cendan (J.). — L'action du Nitrite de sodium dans l'intoxication par les cyanures. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, p. 1649 (1934).

989. Ville (J.) et Derrien (E.). — Modification du spectre de la méthémoglobine sous l'action du fluorure de sodium. *Presse Méd.*, n° 23, p. 182 (1905), et *C. R.*, **140**, pp. 743-744 (1905).

990. Villejean. — Communication à la Société de Pharmacie de Paris, 3 mai 1905. *J. P. C.* (6), **21**, p. 521 (1905).

991. Violle (H.). — De la neutralisation « in vivo » de l'acide cyanhydrique par le glucose. *Bull. Acad. Med.*, **95**, pp. 644-647 (1926).

992. Vivier (A.). — Nouvelle méthode de dosage des nitrites. *C. R.*, **106**, pp. 138-139 (1888).

993. Vlès (F.). — Sur une réaction différentielle des méthémoglobines et des hématines. *C. R. Soc. Phys. Biol. Fr.*, **17**, pp. 35-38 (1943).

994. Voegtlin (C.) et Macht (D. I.). — The action of nitrites and drugs of the digitalis group on the isolated coronary artery. *Journ. of Pharmacology*, **5**, pp. 77-86 (1913).

995. Vogel (F.). — Untersuchungen über Nitrite. *Zeitschr. anorg Chem.*, **35**, pp. 385-413 (1903).

996. Vorlaender (D.) et Werner Gohdes. — Die Allgegenwart von Stickoxyden. *Ber.*, **64**, pp. 1776-1784 (1931).

W

997. Wagner (A.). — Erkennung und Bestimmung der Nitrate im Brunnenwasser. 3. Prüfung auf Nitrate nach Ueberführung derselben in Nitrite mittelst Jodreaction. *Zeitschr. anal. Chem.*, **20**, pp. 331-338 (1881).

998. Wagner (W. H.). — Zum Nachweis der Salpetersäure und salpetrigen Säure. *Pharm. Zentr.-H.*, **48**, pp. 5-7 (1907).

999. Walden (P.). — Eine Vergleichung der zur Entdeckung der Salpetersäure vorgeschlagenen Reaktionen. *Journ. d. russ. Phys. Chem. ges.* (1), pp. 274-295 (1887).

1000. Walterskirchen (L.). — Ein Fall von Mirbanölvergiftung. *Wien. Klin. Woch.*, **52**, pp. 317-318 (1939).

1001. Warburg (O.). — Ueber die Wirkung von Kohlenoxyd und Stickoxyd auf Atmung und Gärung. *Bioch. Zeitschr.*, **189**, pp. 354-380 (1927).

1002. Warburg (O.) et Kubowitz (F.). — Notiz über manometrische Messung kleiner Säuerstoffpartialdrucke. *Bioch. Zeitschr.*, **202**, pp. 387-389 (1928).

1003. Warburg (O.) et Kubowitz (Fr.). — Atmung bei sehr kleinen Sauerstoffdrucken. *Bioch. Zeitschr.*, **214**, pp. 5-18 (1929).

1004. Ware (A. H.). — Use of resorcinol in chemical analysis. *Chemist and Druggist*, **123**, p. 282 (1935).

1005. Warrington (R.). — On the reaction of Nitrites with iodide of Potassium. *Chem. News.*, **17**, pp. 144-145 (1868).

1006. Warington.), (R.). — Detection of Nitrous and Nitric Acids. *Chem. News*, **51**, pp. 39-41 (1885).

1007. Wegner (M.). — Zur Analyse des Natriumnitrits. *Zeitschr. anal. Chem.*, **42**, pp. 157-159 (1903).

1008. Weiss (S.) et Ellis (L.). — The rational treatment of arterial hypertension. *Journ. Am. Med. Ass.*, **95**, pp. 846-852 (1930).

1009. Weiss (S.) et Ellis (L. B.). — Influence of sodium nitrite on cardiovascular system and on renal activity in health, in arterial hypertension and in renal disease. *Arch. of Int. Med.*, **52**, pp. 105-119 (1933).

1010. Wendel (W. B.). — Control of Methemoglobinemia with methylene blue. *Journ. Clin. Invest.*, **18**, pp. 179-185 (1939).

1011. Wendel (W. B.). — Methemoglobinemia. Significance and treatment. *Memphis Méd. Journ.*, **14**, pp. 3-5 (1939).

1012. Wendel (W. B.), Wendel (N. M.) et Cox (W. W.). —Methemoglobin as principal abnormal pigment in blood of men showing cyanosis from sulfanilamide. *Journ. Biol. Chem.*, **131**, pp. 177-185 (1939).

1013. Werner (A.). — Ueber strukturisomere Salze der Rhodanwasserstoffsäure und der salpetrigen Säure. *Ber.*, **40**, pp. 765-799 (1907).

1014. Werner (E. A.). — The Action of Nitrous Acid on Thiocarbamide and on Formamidine Disulphide. A new structural Formula for Thiocarbamide. *Journ. Chem. Soc.* (*Trans.*), **101**, pp. 2180-2191 (1912).

1015. Weselsky (P.) et Benedikt (R.). — Ueber einige Azoverbindungen. *Ber.*, **12**, pp. 226-230 (1879).

1016. Weston (R. S.). — Estimation of nitrogen as Nitrites in waters. *Journ. Am. Chem. Soc.*, **27**, pp. 281-287 (1905).

1017. Wetrow (A. S.). — Alkalimetrische Bestimmung bei Gegenwart von Nitrit. *Chem. J. Ser. B. J. angew. Chem.*, **9**, pp. 772-774 (1936).

1018. Wetrow (A. S.). — Die Bestimmung von Nitraten in Gegenwart von Nitriten und verschiedenen organischen Stoffen. *Chem. J. Ser. B J. angew. Chem.*, **9**, pp. 1158-1167 (1936).

1019. Wetrow (A. S.). — Die Bestimmung von Nitriten in Gegenwart von Nitraten und einigen organischen Substanzen. *Chem. J. Ser. B J. angew. Chem.*, **9**, pp. 1359-1363 (1936).

1020. Whelan (M.). — Determination of Nitrates and Nitrites in biologic fluids. *Journ. Biol. Chem.*, **86**, pp. 189-197 (1930).

1021. Whelan (M.). — A colorimetric method for the quantitative determinations of nitrates and nitrites in biologic fluids. *Journ. Biol. Chem.*, **86**, pp. 217 (1930).

1022. Wiggers (J.). — Physiologic investigation of the treatment in Hemoptysis. *Arch. of Int. Med.*, **8**, p. 17, (1911).

1023. Wildt (E.) et Scheibe (A.). — Eine einfache Methode zur quantitativen Bestimmung der Salpetersäure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **23**, pp. 151-157 (1884).

1024. Wilfarth (H.). — Bestimmung der Salpetersäure als Stickoxyd. *Landw. Vers.-Stat.*, **29**, p. 439 (1883).

1025. Wilfarth (H.). — Ueber eine neue Methode der Salpetersäurebestimmung. *Rep. anal. Chem.*, p. 278 (1883).

1026. Wilhelmi (H.). — Studien über Methämoglobinbildung. XXXIII. Blutwirkung aliphatischer Salpetersäure ester. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, **200**, pp. 304-323 (1942).

1027. Wilkins (R. W.), Weiss (S.) et Haynes (F. W.). — Effect of epinephrine in circulatory collapse induced by sodium nitrite. *Journ. of Clin. Invest.*, **17**, pp. 41-53 (1938).

1028. Williams (M. W.). — On the action of the Copper-zinc Couple upon Nitrates and the Estimation of Nitric Acid in Water. *Journ. Chem. Soc.*, **39**, pp. 100-111 (1881).

1029. Williams (M. W.). — On the Estimation of organic Carbon and Nitrogen im water Analysis, simultaneously with the Estimation of Nitric Acid. *Journ. Chem. Soc.* (*Trans.*), **39**, pp. 144-149 (1881).

1030. Wilson (C. L.). — A delicate test for iodids and nitrits. *Chem. and Ind.*, **59**, pp. 378-379 (1940).

1031. Winkler (L. W.). — Die Bestimmung des Ammoniaks, der salpeter und salpetrigen Säure in der natürlichen Wässern. *Chem. Ztg.*, **23**, pp. 454-455 et 541-542 (1899).

1032. Winkler (L. W.). — Ueber das Verhalten der Salpeter und salpetrigen Säure zur Brucin schweselsäure. *Zeitschr. angew. Chemie*, **15**, pp. 170-172 (1902).

1033. Winkler (L. W.). — Nachweis und iodometrische Bestimmung der salpetrigen Säure in damit verunreinigten Wässern. *Z. f. Unters. Nahrgs v. Genussmittel*, **29**, pp. 10-17 (1915).

1034. Winograd (A.). — Volumetric determination of nitrites in presence of nitrates. *Chemist-Analyst.*, **20**, n° 3, p. 15 (1931).

1035. Winogradsky (V.). — Sur les organismes de la nitrification. *C. R.*, **110**, p. 1013 (1890).

1036. Withers (W. A.) et Ray (B. J.). — Modification of the diphenylamine test for Nitrous and Nitric acids. *Journ. Am. Chem. Soc.*, **33**, pp. 708-711 (1911).

1037. Witt (O. N.). — Zur Geschichte des Chrysoïdins. *Ber.*, **10**, pp. 350-351 (1877).

1038. Woidich (M.). — Ueber die Mikrobestimmung von Nitraten und Nitriten. *Oesterr. Chem. Ztg.*, **32**, p. 183 (1929).

1039. Woodruff (E. C.). — Color reactions of nitric and chloric acids with certain aromatic bodies. *Journ. Am. Chem. Soc.*, **19**, pp. 156-170 (1897).

1040. Wulfert (H.). — Promotionsschrift f. d. philosoph. Fac. zu Rostock. *Landwirthschaftl. Versuchsstation*, Bd., **12**, p. 164 (1869).

1041. Wurster (C.). — Die Griess'sche Reaction auf salpetrige Säure bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd. *Ber.*, **19**, pp. 3206-3208 (1886).

X

1042. X... — Cyanide antidotes and Medical progress. *Journ. Am. Med. Ass.*, **105**, pp. 1433-1434 (1935).

1043. X... — Effect of adrenaline on nitrite collapse. *The Lancet*, **234**, p. 623 (1938).

1044. X... — Sodium Nitrite poisoning. *Journ. Am. Med. Ass.*, **107**, pp. 1312-1313 (1936).

1045. X... — Vasodilators in hypertension. *Journ. Am. Med. Ass.*, **104**, p. 1927 (1935).

Z

1046. Zambelli (L.). — Dosage de très petites quantités d'acide azoteux. *Moniteur Scient.* (4), **10**, p. 351 (1896).

1047. Zeki Z. Djabi. — Sur la toxicité du nitrite de soude. *Thèse Doct. Pharm., Paris* (1926).

1048. Zlataroff (As.). — Neu Farbenreaktion für den Nachweis salpetriger Säure. *Zeitschr. anal. Chem.*, **62**, pp. 384-385 (1923).

1049. Zunz (Ed.). — Eléments de pharmacodynamie spéciale. *O. Doin, éditeur, Paris* (1903).

1050. Zywney (P.). — Eine dreifarbige Reaktion mit salpetriger Säure. *Z. anal. Chem.*, **79**, pp. 389-390 (1930).

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

Plan général 11

Introduction 13

PREMIÈRE PARTIE

CHIMIE

CHAPITRE PREMIER. — **Nitrites et acides nitreux** 19

CHAPITRE II. — **Le nitrite de sodium** 27

§ 1er. — PRÉPARATION 27

§ 2. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES 30

§ 3. — PROPRIÉTÉS CHIMIQUES 33

§ 4. — USAGES 36

CHAPITRE III. — **Caractères analytiques du nitrite de sodium.** 39

§ 1er. — CARACTÉRISATION DE L'ACIDE NITREUX PAR LES RÉACTIFS INORGANIQUES 41

I. *Réactions dues au caractère oxydant de l'acide nitreux* 41

II. *Réactions dues au caractère réducteur de l'acide nitreux* 45

III. *Réactions colorées dues à la formation d'un complexe* 45

§ 2. — CARACTÉRISATION DE L'ACIDE NITREUX PAR LES RÉACTIFS ORGANIQUES 48

I. *Caractérisation de l'acide nitreux par des réactions de diazotation* 48

II. *Caractérisation de l'acide nitreux par des réactions de nitrosation.* 58

III. *Caractérisation de l'acide nitreux par les matières colorantes.* 59

CHAPITRE IV. — **Dosage du nitrite de sodium** 79

§ 1er. — MÉTHODES PHYSIQUES ET PHYSICO-CHIMIQUES 79

I. *Méthode polarographique* 79

II. *Méthodes électrométriques* 81

III. *Méthodes photométriques et spectrophotométriques* 82

IV. *Méthodes colorimétriques* 83

§ 2. — MÉTHODES CHIMIQUES 92

I. *Méthodes gazométriques* 92

II. *Méthodes titrimétriques* 99

DEUXIÈME PARTIE
PHARMACODYNAMIE

CHAPITRE V. — **Action pharmacodynamique du nitrite de sodium** 119
§ 1er. — ACTION SUR LE CŒUR ET LA PRESSION ARTÉRIELLE 119
§ 2. — ACTION SUR LA RESPIRATION 126
§ 3. — ACTIONS SECONDAIRES 127

CHAPITRE VI. — **Recherches sur l'activité anticholinestérasique de quelques nitrites** 129
§ 1er. — RECHERCHES « IN VITRO » 130
§ 2. — RECHERCHES « IN VIVO » 134

TROISIÈME PARTIE
TOXICOLOGIE

CHAPITRE VII. — **La toxicité du nitrite de sodium** 139
§ 1er. — HISTORIQUE 139
§ 2. — TOXICITÉ COMPARÉE CHEZ L'ANIMAL 147
§ 2. — TOXICITÉ POUR L'HOMME 158

CHAPITRE VIII. — **Recherche toxicologique du nitrite de sodium** . 163
§ 1er. — CARACTÉRISATION ET DOSAGE DU NITRITE DE SODIUM DANS LES VISCÈRES 164
§ 2. — CARACTÉRISATION ET DOSAGE DU NITRITE DE SODIUM DANS L'URINE 171
§ 3. — CARACTÉRISATION ET DOSAGE DU NITRITE DE SODIUM DANS LE SANG 173

CHAPITRE IX. — **L'élimination du nitrite de sodium** 177
§ 1er. — TISSUS 177
§ 2. — HUMEURS 180

CHAPITRE X. — **Mécanisme de l'intoxication par le nitrite de sodium** 185
§ 1er. — ACTION DU NITRITE DE SODIUM SUR L'HÉMOGLOBINE 185
§ 2. — ACTION DU NITRITE DE SODIUM SUR LE PLASMA 207
§ 3. — ACTION DU NITRITE DE SODIUM SUR LES GLOBULES 221

QUATRIÈME PARTIE
BIOLOGIE

CHAPITRE XI. — **Etude clinique de l'intoxication par le nitrite de sodium** 229

§ 1er. — Forme suraigue rapidement mortelle 229
§ 2. — Forme aigue grave 231
§ 3. — Forme aigue légère 238

Chapitre XII. — **Etude anatomo-pathologique de l'intoxication par le nitrite de sodium** 245
§ 1er. — Etude macroscopique 245
§ 2. — Etude microscopique 246

Chapitre XIII. — **Thérapeutique** 259
§ 1er. — Thérapeutique générale 259
§ 2. — Traitement symptomatique 260
§ 3. — Antidotes spécifiques 261
§ 4. — Antidotes généraux 262

Conclusions 269
I. Chimie 269
II. Pharmacodynamie 270
III. Toxicologie 270
IV. Biologie 271

Pièces justificatives 275
I. Chiens 275
II. Cobayes 286

Bibliographie 291

Planches hors-texte :

Effet hypotenseur du nitrite de sodium (Fig. I, II, III, IV).
Action du nitrite de sodium sur le volume du rein et de la rate (Fig. V, VI).
Action antagoniste nitrite-adrénaline (Fig. VII, VIII) 128
Coupe de la muqueuse gastrique du cobaye normal et du cobaye intoxiqué par le nitrite de sodium 249
Effet inhibiteur du glucose sur l'hypotension provoquée par l'administration du nitrite de sodium (Fig. I, II) 265

IMPRIMERIE
RÉGIONALE
59, rue Bayard
TOULOUSE